

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-259176

(43)公開日 平成10年(1998)9月29日

| (51)IntCl. ⁸ | 識別記号 | F I |
|-------------------------|------|----------------|
| C 0 7 C 235/56 | | C 0 7 C 235/56 |
| A 6 1 K 31/165 | ADS | A 6 1 K 31/165 |
| 31/245 | ADU | 31/245 |
| 31/255 | ABL | 31/255 |
| 31/42 | | 31/42 |

審査請求 未請求 請求項の数40 F D (全106頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-84463

(22)出願日 平成9年(1997)3月17日

(71)出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72)発明者 稲葉 隆之

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 多田 博紀

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 岩村 浩幸

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(74)代理人 弁理士 大東 輝雄

(54)【発明の名称】 血管新生阻害作用を有する新規アミド誘導体及びその用途

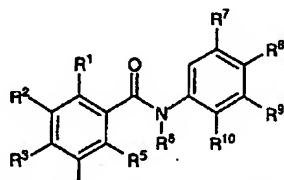
(57)【要約】 (修正有)

阻害剤。

【課題】 選択的に血管新生過程を抑制することにより、新生血管がもたらす生体にとって不利な現象、すなわち関節炎、網膜症、乾せん、腫瘍の進展を抑制し、かつ副作用が少ない新規化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 [I]

【化1】

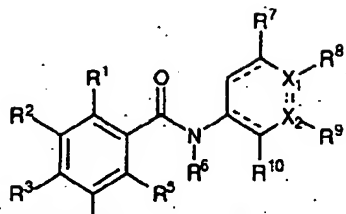


(式中、R¹、R²、R⁴、R⁷、R⁹及びR¹⁰はアルコキシ基等であり、R³、R⁶はアルコキシ基、アラルキルオキシ基等であり、R⁵はアルケニル基等であり、R⁶はアルキル基等であり、また、R²とR³、R⁵とR⁶、R⁷とR⁹等と一緒に6員環と共に縮合環を形成してもよい。)等で示されるアミド誘導体若しくはその製薬上許容される塩及びそれら化合物を含有してなる血管新生

【特許請求の範囲】

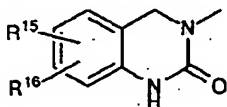
【請求項1】 下記一般式〔1〕

【化1】



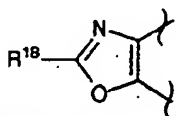
(式中、 R^1 は水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基又は $-NR^{11}R^{12}$ (ここで R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって水素原子又はアシル基である。)であり； R^2 は水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、 $-OR^{13}$ (ここで R^{13} は、低級アルキル基、アラルキル基又はシクロアルキル基である。)であり； R^3 は $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ 又は

【化2】



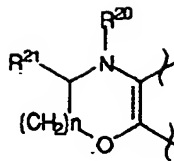
(式中、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、アルケニル基又は水素原子であり、 X_3 は $-O-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{17}-$ (ここで R^{17} は、水素原子又は低級アルキル基である。)であり、 m は0又は1乃至5の整数であり、 R^{15} 及び R^{16} は、同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキル基、カルボキシ基又は水酸基である。)であり、又は R^2 と R^3 が一緒になって

【化3】

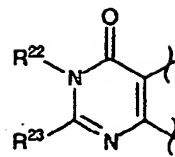


(式中、 R^{18} は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、ニトロ基、アルデヒド基又は水素原子である。)であり； R^4 は水素原子又は $-OR^{19}$ (ここで R^{19} は、低級アルキル基、アラルキル基又はシクロアルキル基である。)であり、又は R^3 と R^4 が一緒になって

【化4】



又は

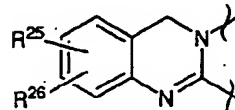


(式中、 R^{20} は $-(CH_2)_p-R^{24}$ (ここで R^{24} は、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基又は水素原子である。)であり、 p は0又は1乃至5の整数であり、 R^{21} は、水素原子又は

【化5】

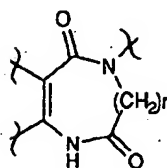
であり、又は R^{20} と R^{21} が一緒になって

【化6】

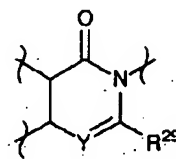


(式中、 R^{25} 及び R^{26} は同一又は異なって低級アルキル基、低級アルコキシ基又は水素原子である。)であり、 n は0又は1であり、 R^{22} は、 $-(CH_2)_q-R^{27}$ (ここで R^{27} は、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 q は0又は1乃至5の整数である。)であり、 R^{23} は、水素原子又は低級アルキル基であり； R^5 は、水素原子、ニトロ基、アルケニル基又は $-NHR^{28}$ (ここで R^{28} は、水素原子、アシル基又は低級アルコキシカルボニルであり； R^6 は、水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、又は R^5 と R^6 が一緒になって

【化7】



又は



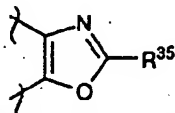
(式中、 r は0又は1であり、 Y は $-N=$ 又は $-CH=$ であり、 R^{29} は水素原子又は低級アルキル基である。)であり； R^7 は、水素原子又は低級アルコキシ基であり； R^8 は、 $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-OS-$ 、 O_2- 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NR^{31}-$ (ここで R^{31} は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。))、

【化8】

又は単結合であり、 t は0又は1乃至5の整数であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアミノ基、水素原

子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、アシル基、シアノ基又は COOR^{32} (ここで R^{32} は、水素原子又は低級アルキル基である。) であり; R^9 は、水素原子、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子、 $-\text{OR}^{33}$ (ここで R^{33} は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。) 又は $-\text{CONHR}^{34}$ (ここで R^{34} は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。) であり、又は R^7 と R^8 若しくは R^8 と R^9 が一緒になって

【化9】



(式中、 R^{35} は置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基又はカルボキシ基である。) であり; R^{10} は水素原子又は $-\text{OR}^{36}$ (ここで R^{36} は、水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はアラルキル基である。) であり; X_1 及び X_2 は、同一又は異なって炭素原子又は窒素原子であり;

【化10】

は

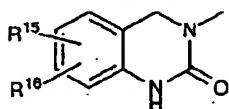
【化11】

である。) により表されるミド化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤。

【請求項2】 一般式 [1] において、 R^3 が $-\text{X}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{14}$ (X_3 、 m 及び R^{14} は請求項1記載の通りである。) であり、 R^8 が $-\text{X}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{R}^{30}$ (X_4 、 t 及び R^{30} は請求項1記載の通りである。) であり、 R^5 が水素原子である請求項1記載の血管新生阻害剤。

【請求項3】 一般式 [1] において、 R^3 が

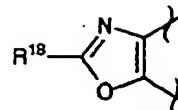
【化12】



(式中、 R^{15} 及び R^{16} は請求項1記載の通りである。) であり、 R^5 が水素原子である請求項1記載の血管新生阻害剤。

【請求項4】 一般式 [1] において、 R^2 と R^3 が一緒になって

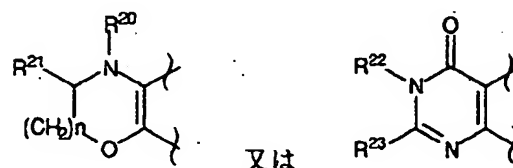
【化13】



(式中、 R^{18} は請求項1記載の通りである。) であり、 R^5 が水素原子である請求項1記載の血管新生阻害剤。

【請求項5】 一般式 [1] において、 R^3 と R^4 が一緒になって

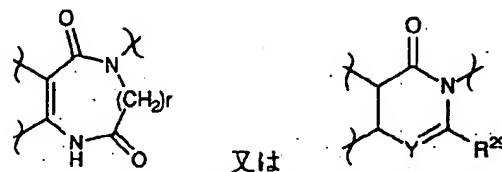
【化14】



(式中、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び n は請求項1記載の通りである。) であり、 R^5 が水素原子である請求項1記載の血管新生阻害剤。

【請求項6】 一般式 [1] において、 R^5 と R^6 が一緒になって

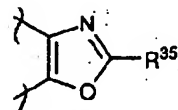
【化15】



(式中、 r 、 Y 及び R^{29} は請求項1記載の通りである。) であり、 R^3 が $-\text{X}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{14}$ (式中、 X_3 、 m 及び R^{14} は請求項1の通りである。) であり、 R^8 が $-\text{X}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{R}^{30}$ (式中、 X_4 、 t 及び R^{30} は請求項1の通りである。) である請求項1記載の血管新生阻害剤。

【請求項7】 一般式 [1] において、 R^7 と R^8 若しくは R^8 と R^9 が一緒になって

【化16】



(式中、 R^{35} は請求項1記載の通りである。) であり、 R^5 が水素原子である請求項1記載の血管新生阻害剤。

【請求項8】 一般式 [1] において、 R^3 が $-\text{X}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{14}$ (ここで X_3 は $-\text{O}-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。) であり、 R^5 が水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項9】 一般式 [1] において、 R^8 が $-\text{X}_4-(\text{CH}_2)_t-\text{R}^{30}$ (ここで X_4 は $-\text{O}-$ であり、 t は1又は2であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基であ

る。)であり、R⁵が水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項10】 一般式[1]において、R³が-X₃-(CH₂)_m-R¹⁴ (ここでX₃は-O-であり、mは1であり、R¹⁴は置換されてもよいフェニル基である。)であり、R⁶が-X₄-(CH₂)_t-R³⁰ (ここでX₄は-O-であり、tは1又は2であり、R³⁰は置換されてもよいフェニル基である。)であり、R⁵が水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項11】 一般式[1]において、R²、R⁷、R⁹及びR¹⁰が水素原子であり、R⁴がメトキシ基であり、X₁及びX₂が炭素原子である請求項10記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項12】 一般式[1]において、

【化17】

が

【化18】

である請求項11記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項13】 一般式[1]において、

【化19】

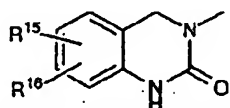
が

【化20】

である請求項11記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項14】 一般式[1]において、R³が

【化21】

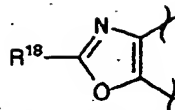


(式中、R¹⁵及びR¹⁶は請求項1記載の通りである。)であり、R⁵が水素原子である請求項1記載の化合物及び製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項15】 一般式[1]において、R⁸が-X₄-(CH₂)_t-R³⁰ (ここでX₄は-O-であり、tは1であり、R³⁰は置換されてもよいフェニル基であり、R²、R⁷、R⁹及びR¹⁰が水素原子であり、R¹⁵及びR¹⁶が同一または異なって水素原子又は低級アルコキシ基である。)である請求項14記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項16】 一般式[1]において、R²とR³が一緒に

【化22】

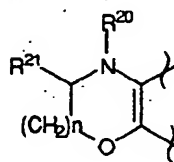


(式中、R¹⁸は請求項1記載の通りである。)であり、R⁵が水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

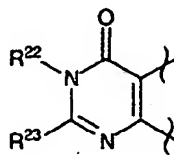
【請求項17】 一般式[1]において、R⁸が-X₄-(CH₂)_t-R³⁰ (ここでX₄は-O-であり、tは1であり、R³⁰は置換されてもよいフェニル基であり。)であり、R²、R⁷、R⁹及びR¹⁰が水素原子であり、R¹⁸が置換されてもよいフェニル基である請求項16記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項18】 一般式[1]において、R³とR⁴が一緒に

【化23】



又は

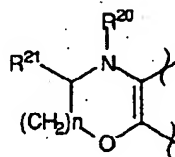


(式中、R²⁰、R²¹、R²²、R²³及びnは請求項1記載の通りである。)であり、R⁵が水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項19】 一般式[1]において、R⁸が-X₄-(CH₂)_t-R³⁰ (ここでX₄は-O-であり、tは1であり、R³⁰は置換されてもよいフェニル基である。)であり、R²、R⁷、R⁹及びR¹⁰が水素原子である請求項18記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項20】 一般式[1]において、R³とR⁴が一緒に

【化24】



(式中、R²⁰、R²¹及びnは請求項1記載の通りである。)である請求項18記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項21】 一般式[1]において、R²⁰は-(CH₂)_p-R²⁴ (ここでpは1であり、R²⁴は置換されてもよいフェニル基である。)であり、nは1であり、R²¹は

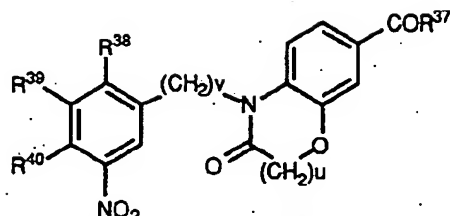
【化25】

である請求項20記載の化合物又は製薬上許容され得る

それらの塩。

【請求項22】 一般式〔2〕

【化26】

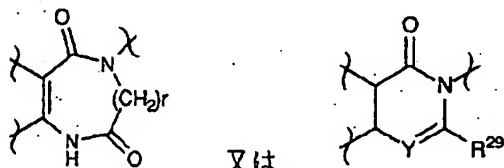


(式中、 R^{37} は低級アルコキシ基、置換されてもよいアミノ基； R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} は、同一又は異なって水素原子、水酸基、低級アルキル基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラールキル基、低級アルコキシカルボニル基であり、 u は0又は1であり； v は0又は1乃至5の整数である。)により表されるベンゾオキサジン誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項23】 一般式〔2〕において、 u が1であり、 v が1であり、 R^{36} 、 R^{37} 及び R^{38} が、同一又は異なって水素原子又は低級アルコキシ基である請求項22記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項24】 一般式〔1〕において、 R^5 と R^6 が一緒になって

【化27】

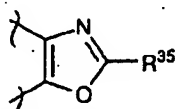


(式中、 r 、 Y 及び R^{29} は請求項1記載の通りである。)である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項25】 一般式〔1〕において、 R^3 が $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ (ここで X_3 は $-O-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^8 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基である。)である請求項24記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項26】 一般式〔1〕において、 R^7 と R^8 若しくは R^8 と R^9 が一緒になって

【化28】



(式中、 R^{35} は請求項1記載の通りである。)であり、

R^5 が水素原子である請求項1記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項27】 一般式〔1〕において、 R^3 が $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ (ここで X_3 は $-O-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^2 、 R^7 及び R^{10} が水素原子であり、 R^{35} は置換されてもよいフェニル基である。)である請求項26記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項28】 実施例化合物4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3,5-ジメトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-ブロモフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-[4-ベンジルオキシ-3-(N-メチルカルバモイル)フェニル]-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(6-ベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-フェニルオキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(3-ブロモフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(3-クロロフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(2-フェニルベンゾオキサゾール-5-イル)ベンズアミド、4-ベン

ジルオキシ-3-メトキシ-N-(2-フェニルベンゾ
 オキサゾール-6-イル) ベンズアミド、4-ベンジル
 オキシ-N-(4-プロモフェニル)-3-メトキシベン
 ズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-シクロヘ
 キシルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベン
 ジルオキシ-3-メトキシ-N-[4-(2-スチリ
 ル) フェニル] ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-
 -(4-シアノメチル)-3-メトキシベンズアミド、
 4-ベンジルオキシ-N-(4-シアノフェニル)-3-
 -メトキシベンズアミド、N-(4-ベンゾイルフェニ
 ル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミ
 ド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-[4-
 (N-フェニルカルバモイル) フェニル] ベンズアミ
 ド、4-ベンジルオキシ-N-[4-(N-ジメチルカル
 バモイル) フェニル]-3-メトキシベンズアミド、
 4-ベンジルオキシ-N-(4-ホルホルノカルボニル
 フェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジル
 オキシ-3-メトキシ-N-[4-(N-ホルホルノエ
 チルカルバモイル) フェニル] ベンズアミド、4-ベン
 ジルオキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メ
 トキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキ
 シ-N-(4-フェニルスルホニルオキシフェニル) ベ
 ンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ジメチル
 アミノエトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミ
 ド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-ホル
 ホルノエトキシフェニル) ベンズアミド、4-ベンジ
 ルオキシ-3-メトキシ-N-[4-(2-フェネチ
 ル) フェニル] ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-
 -(4-ベンジルフェニル)-3-メトキシベンズアミ
 ド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(6-メ
 トキシ-3-ピリジル) ベンズアミド、4-ベンジルオ
 キシ-N-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-メトキシ
 ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-エト
 キシカルボニルメトキシフェニル)-3-メトキシベン
 ズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-
 -ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メトキシベンズア
 ミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ
 フェニル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド、
 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジル
 オキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド、4-ベン
 ジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシ
 シクロヘキシル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズア
 ミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-
 (3-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズ
 アミド、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-N-(4-
 -ホルホルノエトキシフェニル)-2-ニトロベンズア
 ミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-
 (4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズ
 アミド、2-アリル-4-ベンジルオキシ-N-(4-
 ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミ

ド、4-ベンジルオキシ-N-(6-ベンジルオキシ-
 3-ピリジル)-3-メトキシ-2-[(E) -1-ブ
 ロペニル] ベンズアミド、N-(4-アミノフェニル)
 -4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド、N-
 -(4-ベンジラミノフェニル)-4-ベンジルオキ
 シ-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ
 N-(4-ジベンジラミノフェニル)-3-メトキシ
 ベンズアミド、N-(4-ベンゾイルアミノフェニル)
 -4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド、4-
 -ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニ
 ル)-2-プロモ-5-メトキシベンズアミド、4-ベン
 ジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-
 2-シアノ-5-メトキシベンズアミド、4-ベンジル
 オキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 5-
 -ジメトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-
 (4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-5-
 ニトロベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-
 ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-ニトロ
 ベンズアミド、2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-
 (4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズ
 アミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-
 (3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベン
 ズアミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ
 N-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベン
 ズアミド及び4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジ
 ルオキシフェニル)-2-(エトキシカルボニルアミ
 ノ)-3-メトキシベンズアミドからなる群より選ばれ
 る請求項8記載の化合物又はその製薬上許容され得るそ
 れらの塩。

【請求項29】 実施例化合物N-(4-ベンジルオキ
 シフェニル)-3, 4-ジメトキシベンズアミド、N-
 (4-ベンジルオキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-
 -メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフ
 ェニル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-
 (4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-
 -ベンチルオキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオ
 キシフェニル)-3-メトキシ-4-(3-メチルブチ
 ルオキシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフ
 ェニル)-3-メトキシ-4-(2-メチルプロピルオ
 キシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニ
 ル)-4-エトキシ-3-メトキシベンズアミド、4-
 アリルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-
 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシ
 フェニル)-3-メトキシ-4-プロボキシベンズアミ
 ド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-ブチル
 オキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジ
 ルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-フェニルスル
 ホニルオキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシ
 フェニル)-3-メトキシ-4-(2-フェネチルオキ
 シ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニ

ル) - 3-メトキシ-4-(4-フェナシルオキシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド、3-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-シクロペンチルオキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-シクロヘキシルメチルオキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 2, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(4-ピコリルオキシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(3-ピコリルオキシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(2-ピコリルオキシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-クロロエトキシ) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ) ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ] ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) - 3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド、4-[2-(N, N-ジメチルアミノ) エトキシ] - 3-メトキシ-6-ニトロ-N-[4-(2-フェネチル) フェニル] ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6-ニトロベンズアミド、4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、4-ベンゾイルアミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルアミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-ジメチルアミノ-3-メトキシベンズアミド、4-アミノ-3-メトキシ-N-[4-(2-フェネチル) フェニル] ベンズアミド、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、7-メトキシ-2-フェニル-ベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、2-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、2-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、N-(4-ベンジルオキシ

フェニル) - 3, 4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3, 4-ジメトキシベンズアミド、2-アミノ-3, 4-ジメトキシ-N-[2-メトキシ-4-(N-(4-ベンジルオキシ) フェニルカルバモイル) フェニル] ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) - 3-メトキシベンズアミド及びN-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) - 3-メトキシベンズアミドからなる群より選ばれる請求項9記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項30】 実施例化合物6, 12-ジヒドロ-5-オキサ-7, 12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、8, 9-ジメトキシ-6, 12-ジヒドロ-5-オキサ-7, 12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び8, 9-ジメトキシ-6, 12-ジヒドロ-5-オキサ-7, 12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 4-(4-ピコリルオキシ) フェニルアミドからなる群より選ばれる請求項18記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項31】 実施例化合物3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル) - 3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-メトキシベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-メトキシベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-メトキシベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-プロモベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(ナフタレン-2-イルメチル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-プロモベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-ニトロベンジル) - 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-ニトロベンジル) - 4-オキソ

-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-ニトロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-プロモベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(ナフタレン-1-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド、4-オキソ-3-フェネチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド及び3-ベンジル-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミドからなる群より選ばれる請求項19記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項32】 実施例化合物3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 4-ベンジルオキシフェニルアミド、3-オキソ-4-(3-ピコリル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-フェネチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-オキソ-4-(2-ピコリル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-オキソ-4-(4-ピコリル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-[4-(N, N-ジメチルアミノ) プチル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-[3-(N, N-ジメチルアミノ) プ

ロビル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(カルボキシメチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-オキソ-4-フェネチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド、3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミドからなる群より選ばれる請求項20記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項33】 実施例化合物4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(3-フルオロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(4-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(4-シアノベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(3-シアノベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(3-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボ

ン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-フルオロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-シアノベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シクロヘキシルメトキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-イソブトキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(2-フェニルエチル) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-エトキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-モルフォリノフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-プロポキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (1-ベンジルピリジン-4-イル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-フェノキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-フェニルアミノフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 4-(2-カルボキシ (E)-エテニル) フェニルアミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-カルボキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(2-カルボキシエチル) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリミジン-2-イルスルファモイル) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シアノメチルフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸

(4-ベンジルフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シアノフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] アミド、ヨウ化 3-[4-(4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボキサミド) フェノキシメチル]-1-メチルピリジニウム、ヨウ化 2-[4-(4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボキサミド) フェノキシメチル]-1-メチルピリジニウム、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ヒドロキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンゾイルメトキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-モルホリノエトキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-ベンジル-5-プロモ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(3, 4-ジメトキシ-2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミドからなる群より選ばれる請求項2記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項34】 実施例化合物7-メトキシカルボニル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、4-

(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-7-メトキシカルボニル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-メトキシカルボニル-4- (4-メトキシカルボニル-3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-カルバモイル-4- (2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-カルバモイル-4- (3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-メチルカルバモイル-4- (3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、4- (3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ジメチルアミド、4- (3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ヒドロキシアミド、4- (3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ヒドロキシメチルアミド及4- (3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 メトキシメチルアミドからなる群より選ばれる請求項23記載の化合物又はその製薬上許容されるそれらの塩。

【請求項35】 実施例化合物6-ベンジルオキシ-2- (4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オン、8-シクロペンチルオキシ-N- (4-エトキシカルボニルフェニル)-7-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3- (2-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-8-メトキシ-3- (4-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3- (2-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3- (3-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3- (4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3- (3-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3- (2-ベンジルオキシフェニル)-8-メト

キシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3- (3-ベンジルオキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、3- (4-ベンジルオキシフェニル)-7, 8-ジメトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7, 8-ジメトキシ-3- (4-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7, 8-ジメトキシ-N- [2-メトキシ-4- (メトキシカルボニル) フェニル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、N- (4-ベンジルオキシフェニル)-4- (7, 8-ジメトキシ-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド、7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン、7, 8-ジメトキシ-3- (2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、N- (4-ベンジルオキシフェニル)-4- (7, 8-ジメトキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキシキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド、7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、3- (4-ベンジルオキシフェニル)-7, 8-ジメトキシ- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-6-ニトロ- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-5-ニトロ- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、7, 8-ジメトキシ-3- (4-エトキシカルボニルフェニル)- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、8-シクロペンチルオキシ-3- (4-エトキシカルボニルフェニル)-7-メトキシ- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、7, 8-ジメトキシ-3- (2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)- (1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン、N- (4-ベンジルオキシフェニル)-4- (7, 8-ジメトキシ-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド、8-ベンジルオキシ-4- (4-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン、8-ベンジルオキシ-4- (3-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン及び4- (4-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオンからなる群より選ばれる請求

項24記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【請求項36】 請求項8から35のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

【請求項37】 請求項1から7記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなる糖尿病性網膜症治療剤。

【請求項38】 請求項1から7記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなる抗腫瘍剤。

【請求項39】 請求項1から7記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなる抗炎症剤。

【請求項40】 請求項1から7記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなるリュウマチ性関節炎治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血管新生阻害薬として有用なアミド誘導体に関するものであり、該誘導体は、リュウマチ性関節炎、糖尿病性網膜症、腫瘍増殖において、その発症または進展に深く関わっていると考えられる血管新生を抑制する化合物群であり、それらの疾患の治療薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】血管新生は、本来胎盤形成、胎児の成長等における重要な現象であるが、ある病態においては異常な血管新生を誘発し、疾患の発症または進展に深く関わる場合がある。即ち、関節炎におけるパンヌスとよばれる肉芽の増殖、糖尿病患者で網膜に発生し失明の原因となる糖尿病性網膜症、乾せん、あるいは癌腫瘍の増殖において血管の新生は重要な要因であるとされている。血管新生は、1) プロテアーゼによる血管基底膜の分解、2) 内皮細胞の遊走、3) 内皮細胞の増殖、4) 管腔形成、という過程を経て起こると考えられている。従来、basic fibroblast growth factor (bFGF)は内皮細胞に対する遊走、増殖作用が知られ、新生血管を誘発する因子であることが知られていた。さらに近年、vascular endothelial growth factor (VEGF)が、病態組織、特に低酸素下での誘導、強力な内皮細胞増殖作用などから注目されており、bFGFとともに血管新生の重要な因子として考えられている。

【0003】このような技術背景のもとに、最近、血管新生阻害作用を有する化合物の報告が数多くなされている。例えば、フマギロール誘導体として、特開平3-7270号公報、特開平3-7271号公報、特開平3-14571号公報、特開平3-7222号公報、特開平5-969号公報が報告され、シクロヘキセン誘導体としては、特開平2-76866号公報、特開平2-85

272号公報、特開平2-286617号公報、特開平3-279376号公報、特開平4-297469号公報、特開平8-183752号公報が報告され、アザスピロ[2.5]オクタン誘導体として、特開平8-183788号公報が報告されている。イミダゾール誘導体としては、特開平5-39221号公報、特開平5-51383号公報、特開平7-33658号公報、特開平7-33745号公報、特表平8-506594号公報が報告され、チエノ誘導体としては、特開平6-336484号公報、特開平7-2668号公報、特開平7-149644号公報が報告されている。ステロイド類としては、特表昭63-501292号公報、特表平4-506066号公報、特表平5-507912号公報、特表平7-501081号公報、WO95/26974号公報が報告されている。その他、アントラサイクリン系化合物としては、特開平2-288831号公報、特開平2-288892号公報が報告され、アスコルビン酸誘導体としては、特開平6-219943号公報、特開平6-219944号公報が報告されている。天然物由来の化合物としては、特開平4-224559号公報、特開平5-255366号公報が報告され、またこれらの他に特開昭59-176299号公報、特開平5-208988号公報、特開平4-225962号公報、特開平5-194415号公報等数多く報告されている。しかし、本願発明のごときアミノ誘導体が血管新生阻害活性を有することは、何れの文献にも開示されていない。

【0004】一方、本願発明と構造的に類似するアミド誘導体を包含する出願特許としては、特開昭51-131846号公報（血糖低下剤）、特開昭52-851371号公報（血糖低下剤）、特開昭55-27110号公報（抗アレルギー剤）、特開昭61-54号公報（抗アレルギー剤）、特開平7-330595号公報（細胞接着抑制剤）が報告されているが、本願発明のごときアミド誘導体が血管新生阻害作用を有することの開示は全くない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】ところで、血管新生阻害剤として働くためには、先に述べた1)～4)のどこかの過程において抑制する必要がある。例えばこれまでに、抗腫瘍剤のなかにはメトトレキセートのように血管新生抑制作用が報告されているものがあるが、これらは細胞への特異性を欠き、副作用として現れることがある。また、さまざまな形で内皮細胞の増殖を抑制するとされる物質が上記のごとく数多く報告されているが、活性面又は副作用等で充分満足できるものではなく、いまだ実用化に到っていない。

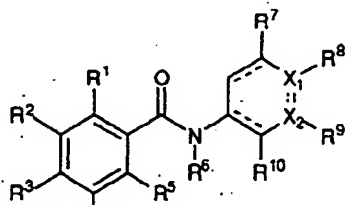
【0006】

【課題を解決するための手段】発明者らは上記課題に鑑み、選択的に血管新生過程を抑制することにより、新生

血管がもたらす生体にとって不利な現象、すなわち関節炎、網膜症、乾せん、腫瘍の進展を抑制する新規化合物を探索すべく鋭意研究を行った。その結果、より強い血管新生阻害活性を有し、かつ副作用の少ないアミド誘導体を見出し本発明を完成するに至った。より詳しくは、下記(1)乃至(40)に示す通りである。即ち、本発明は下記(1)～(40)に示す通りである。

【0007】(1) 下記一般式[1]

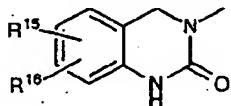
【化29】



(式中、 R^1 は水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基又は $-NR^{11}R^{12}$ (ここで R^{11} 及び R^{12} は、同一又は異なって水素原子又はアシル基である。)であり; R^2 は水素原子、ニトロ基、ハロゲン原子、 $-OR^{13}$ (ここで R^{13} は、低級アルキル基、アラルキル基又はシクロアルキル基である。)であり; R^3 は $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ 又は

【0008】

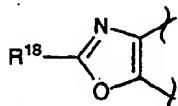
【化30】



(式中、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアミノ基、置換されてもよい低級アルキル基、シクロアルキル基、アシル基、アルケニル基又は水素原子であり、 X_3 は $-O-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NR^{17}-$ (ここで R^{17} は、水素原子又は低級アルキル基である。)であり、 m は0又は1乃至5の整数であり、 R^{15} 及び R^{16} は、同一又は異なって水素原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキル基、カルボキシ基又は水酸基である。)であり、又は R^2 と R^3 が一緒になって

【0009】

【化31】

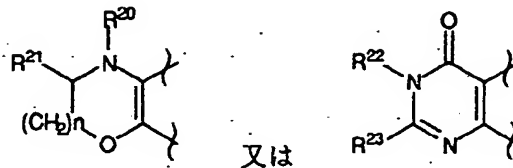


(式中、 R^{18} は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラルキル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、水酸基、ニトロ基、アルデヒド基又は水素原子である。)であり; R^4 は水素原子又は $-OR$

R^{19} (ここで R^{19} は、低級アルキル基、アラルキル基又はシクロアルキル基である。)であり、又は R^3 と R^4 が一緒になって

【0010】

【化32】



(式中、 R^{20} は $-(CH_2)_p-R^{24}$ (ここで R^{24} は、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアミノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基又は水素原子である。)であり、 p は0又は1乃至5の整数であり、 R^{21} は、水素原子又は

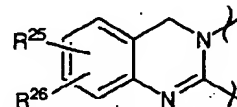
【0011】

【化33】

であり、又は R^{20} と R^{21} が一緒になって

【0012】

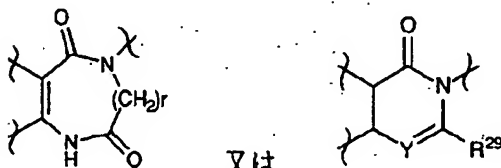
【化34】



(式中、 R^{25} 及び R^{26} は同一又は異なって低級アルキル基、低級アルコキシ基又は水素原子である。)であり、 n は0又は1であり、 R^{22} は、 $-(CH_2)_q-R^{27}$ (ここで R^{27} は、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基であり、 q は0又は1乃至5の整数である。)であり、 R^{23} は、水素原子又は低級アルキル基であり; R^5 は、水素原子、ニトロ基、アルケニル基又は $-NHR^{28}$ (ここで R^{28} は、水素原子、アシル基又は低級アルコキシカルボニルであり; R^6 は、水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、又は R^5 と R^6 が一緒になって

【0013】

【化35】



(式中、 r は0又は1であり、 Y は $-N=$ 又は $-CH=$ であり、 R^{29} は水素原子又は低級アルキル基である。)であり; R^7 は、水素原子又は低級アルコキシ基であり; R^8 は、 $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は、

-O-, -CH₂-, -CO-, -CONH-, -OS
O₂-, -SO₂NH-, -NR³¹- (ここでR³¹は、水
素原子、低級アルキル基又はアラルキル基である。)、

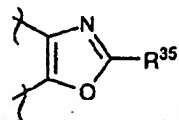
【0014】

【化36】

又は単結合であり、tは0又は1乃至5の整数であり、
R³⁰は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい
ヘテロアリール基、置換されてもよいアミノ基、水素原
子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アル
コキシ基、シクロアルキル基、アシル基、シアノ基又は
COOR³² (ここでR³²は、水素原子又は低級アルキル
基である。)であり; R⁹は、水素原子、低級アルコキシ
カルボニル基、ハロゲン原子、-OR³³ (ここでR³³
は、水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であ
る。)又は-CONHR³⁴ (ここでR³⁴は、水素原子、
低級アルキル基又はアラルキル基である。)であり、又
はR⁷とR⁸若しくはR⁸とR⁹が一緒になって

【0015】

【化37】



(式中、R³⁵は置換されてもよい低級アルキル基、置換
されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリ
ール基、水酸基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ
基又はカルボキシ基である。)であり; R¹⁰は水素原子
又は-OR³⁶ (ここでR³⁶は、水素原子、低級アルキル
基、フェニル基又はアラルキル基である。)であり; X
1及びX2は、同一又は異なって炭素原子又は窒素原子で
あり;

【0016】

【化38】

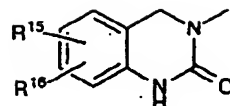
は

【化39】

である。)により表され、ミド化合物又はその製薬上
許容され得るそれらの塩を有効成分として含有する血管
新生阻害剤。

【0017】(2) 一般式[1]において、R³が-
X₃-(CH₂)_m-R¹⁴ (X₃、m及びR¹⁴は請求項1記
載の通りである。)であり、R⁸が-X₄-(CH₂)_t-
R³⁰ (X₄、t及びR³⁰は(1)記載の通りである。)で
あり、R⁵が水素原子である請求項1記載の血管新生
阻害剤。

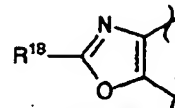
【0018】(3) 一般式[1]において、R³が
【化40】



(式中、R¹⁵及びR¹⁶は請求項1記載の通りである。)で
あり、R⁵が水素原子である(1)記載の血管新生阻
害剤。

【0019】(4) 一般式[1]において、R²とR³
が一緒になって

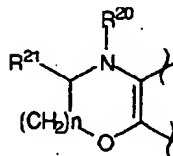
【化41】



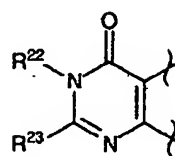
(式中、R¹⁸は(1)記載の通りである。)であり、R⁵
及びR⁶が水素原子である(1)記載の血管新生阻
害剤。

【0020】(5) 一般式[1]において、R³とR⁴
が一緒になって

【化42】



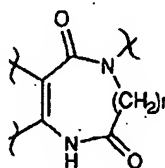
又は



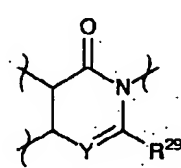
(式中、R²⁰、R²¹、R²²、R²³及びnは(1)記載の
通りである。)であり、R⁵が水素原子である(1)記
載の血管新生阻害剤。

【0021】(6) 一般式[1]において、R⁵とR⁶
が一緒になって

【化43】



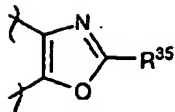
又は



(式中、r、Y及びR²⁹は(1)記載の通りである。)で
あり、R³が-X₃-(CH₂)_m-R¹⁴ (式中、X₃、
m及びR¹⁴は請求項1の通りである。)であり、R⁸が
-X₄-(CH₂)_t-R³⁰ (式中、X₄、t及びR³⁰は請
求項1の通りである。)である(1)記載の血管新生阻
害剤。

【0022】(7) 一般式[1]において、R⁸とR⁹
が一緒になって

【化44】



(式中、 R^{35} は(1)記載の通りである。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の血管新生阻害剤。

【0023】(8) 一般式[1]において、 R^3 が $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ (ここで X_3 は $-O-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0024】(9) 一般式[1]において、 R^8 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1又は2であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0025】(10) 一般式[1]において、 R^3 が $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ (ここで X^3 は $-O-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^8 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1又は2であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0026】(11) 一般式[1]において、 R^2 、 R^7 、 R^9 及び R^{10} が水素原子であり、 R^4 がメトキシ基であり、 X_1 及び X_2 が炭素原子である(10)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0027】(12) 一般式[1]において、
【化45】

が

【化46】

である(11)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

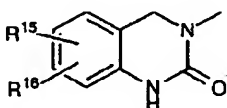
【0028】(13) 一般式[1]において、
【化47】

が

【化48】

である(11)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0029】(14) 一般式[1]において、 R^3 が
【化49】

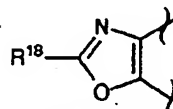


(式中、 R^{15} 及び R^{16} は(1)記載の通りである。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物及び製薬上許容され得る塩。

【0030】(15) 一般式[1]において、 R^3 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基であり、 R^2 、 R^7 、 R^9 及び R^{10} が水素原子であり、 R^{15} 及び R^{16} が同一または異なって水素原子又は低級アルコキシ基である。)である(14)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0031】(16) 一般式[1]において、 R^2 と R^3 が一緒になって

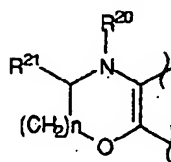
【化50】



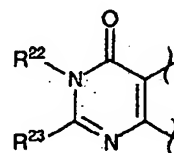
(式中、 R^{18} は(1)記載の通りである。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0032】(17) 一般式[1]において、 R^8 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基であり、 R^2 、 R^7 、 R^9 及び R^{10} が水素原子であり、 R^{18} が置換されてもよいフェニル基である(16)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0033】(18) 一般式[1]において、 R^3 と R^4 が一緒になって
【化51】



又は

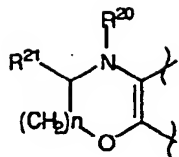


(式中、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 及び n は(1)記載の通りである。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0034】(19) 一般式[1]において、 R^8 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^2 、 R^7 、 R^9 及び R^{10} が水素原子である(18)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0035】(20) 一般式[1]において、 R^3 と R^4 が一緒になって

【化52】



(式中、 R^{20} 、 R^{21} 及び n は(1)記載の通りである。)である(18)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

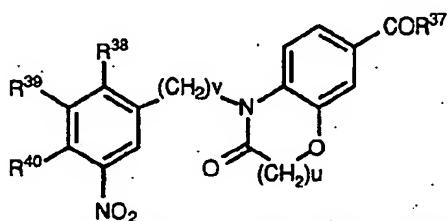
【0036】(21) 一般式[1]において、 R^{20} は $-(CH_2)_p-R^{24}$ (ここで p は1であり、 R^{24} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 n は1であり、 R^{21} は

【化53】

である(20)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0037】(22) 一般式[2]

【化54】

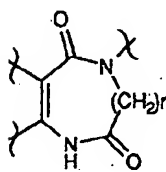


(式中、 R^{37} は低級アルコキシ基、置換されてもよいアミノ基； R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} は、同一又は異なって水素原子、水酸基、低級アルキル基、シアノ基、置換されてもよいアミノ基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、置換されてもよいアラールキル基、低級アルコキシカルボニル基であり、 u は0又は1であり； v は0又は1乃至5の整数である。)により表されるベンゾオキサジン誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩。

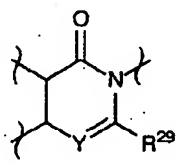
【0038】(23) 一般式[2]において、 u が1であり、 v が1であり、 R^{36} 、 R^{37} 及び R^{38} が、同一又は異なって水素原子又は低級アルコキシ基である(22)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0039】(24) 一般式[1]において、 R^5 と R^6 が一緒になって

【化55】



又は



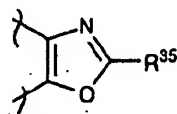
(式中、 r 、 Y 及び R^{29} は(1)記載の通りである。)である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれ

らの塩。

【0040】(25) 一般式[1]において、 R^3 が $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ (ここで X_3 は $-O-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^8 が $-X_4-(CH_2)_t-R^{30}$ (ここで X_4 は $-O-$ であり、 t は1であり、 R^{30} は置換されてもよいフェニル基である。)である(24)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0041】(26) 一般式[1]において、 R^8 と R^9 が一緒になって

【化56】



(式中、 R^{35} は(1)記載の通りである。)であり、 R^5 が水素原子である(1)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0042】(27) 一般式[1]において、 R^3 が $-X_3-(CH_2)_m-R^{14}$ (ここで X_3 は $-O-$ であり、 m は1であり、 R^{14} は置換されてもよいフェニル基である。)であり、 R^2 、 R^7 及び R^{10} が水素原子であり、 R^{35} は置換されてもよいフェニル基である。)である(26)記載の化合物又は製薬上許容され得るそれらの塩。

【0043】(28) 実施例化合物4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3,5-ジメトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-プロモフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、

【0044】4-ベンジルオキシ-N-[4-ベンジルオキシ-3-(N-メチルカルバモイル)フェニル]-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(6-ベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3,4-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-

ル) -3-メトキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-フェニルベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-フェニルオキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、

【0045】4-ベンジルオキシ-N-(3-プロモフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(3-クロロフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(2-フェニルベンゾオキサゾール-5-イル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(2-フェニルベンゾオキサゾール-6-イル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-プロモフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-シクロヘキシルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-[4-(2-スチリル)フェニル]ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-シアノメチル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-シアノフェニル)-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンゾイルフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド、

【0046】4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-[4-(N-フェニルカルバモイル)フェニル]ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-[4-(N-ジメチルカルバモイル)フェニル]-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-モルホリノカルボニルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-[4-(N-モルホリノエチルカルバモイル)フェニル]ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-フェニルスルホニルオキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ジメチルアミノエトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-モルホリノエトキシフェニル)ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-[4-(2-フェネチル)フェニル]ベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルフェニル)-3-メトキシベンズアミド、

【0047】4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)ベンズアミド、4-ベ

ンジルオキシ-N-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルメトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド、2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-N-(4-モルホリノエトキシフェニル)-2-ニトロベンズアミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド、

【0048】2-アリル-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(6-ベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メトキシ-2-[(E) -1-プロペニル]ベンズアミド、N-(4-アミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジラミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ジベンジラミノフェニル)-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-プロモ-5-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-シアノ-5-メトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 5-ジメトキシベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド、4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド、2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド、2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド及び4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(エトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシベンズアミドからなる群より選ばれる(8)記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【0049】(29) 実施例化合物N-(4-ベンジ

ルオキシフェニル) - 3, 4-ジメトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-ベンチルオキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(3-メチルブチルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(2-メチルプロピルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-エトキシ-3-メトキシベンズアミド、4-アリルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-プロポキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-ブチルオキシ-3-メトキシベンズアミド、

【0050】N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-フェニルスルホニルオキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(2-フェネチルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(4-フェナシルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド、3-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-シクロペンチルオキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-シクロヘキシルメチルオキシ-3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 2, 4, 5-トリメトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(4-ピコリルオキシ)ベンズアミド、

【0051】N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(3-ピコリルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(2-ピコリルオキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-クロロエトキシ) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-ジメチルアミノエトキシ) - 3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド、4-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エトキシ] - 3-メトキシ-6-ニトロ-N-[4-(2-フェ

ネチル)フェニル]ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル) - 6-ニトロベンズアミド、4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、

【0052】4-ベンゾイルアミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、4-ベンジルアミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-ジメチルアミノ-3-メトキシベンズアミド、4-アミノ-3-メトキシ-N-[4-(2-フェネチル)フェニル]ベンズアミド、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド、7-メトキシ-2-フェニル-ベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド、2-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド、2-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3, 4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド、2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 3, 4-ジメトキシベンズアミド、2-アミノ-3, 4-ジメトキシ-N-[2-メトキシ-4-{N-(4-ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル}フェニル]ベンズアミド、N-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) - 3-メトキシベンズアミド及びN-(4-ベンジルオキシフェニル) - 4-(6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル) - 3-メトキシベンズアミドからなる群より選ばれる(9)記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【0053】(30) 実施例化合物6, 12-ジヒドロ-5-オキサ-7, 12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド、8, 9-ジメトキシ-6, 12-ジヒドロ-5-オキサ-7, 12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド及び8, 9-ジメトキシ-6, 12-ジヒドロ-5-オキサ-7, 12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 4-(4-ピコリルオキシ)フェニルアミドからなる群より選ばれる(18)記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【0054】(31) 実施例化合物3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド、4-オキソ-3-(ピリジン-2-イルメチル) - 3, 4-ジヒ

ドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-メトキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-メトキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3, 4-ジメトキシベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-プロモベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(ナフタレン-2-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-プロモベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-ニトロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、

【0055】3-(3-ニトロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-ニトロベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-オキソ-3-(ピリジン-3-イルメチル)-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(3-プロモベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(2-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(ナフタレン-1-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-(4-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド、4-オキソ-3-フェネチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド及び3-ベンジル-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミドからなる群より選ばれ

る(19)記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【0056】(32) 実施例化合物3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 4-ベンジルオキシフェニルアミド、3-オキソ-4-(3-ピコリル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-フェネチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-オキソ-4-(2-ピコリル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-オキソ-4-(4-ピコリル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-[4-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-[3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(カルボキシメチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、

【0057】4-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3-オキソ-4-フェネチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド、3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミドからなる群より選ばれる(20)記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【0058】(33) 実施例化合物4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]

4、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-フェノキシフェニル) アミド、
【0060】 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-フェニルアミノフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 4-(2-カルボキシ- (E) -エテニル) フェニルアミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-カルボキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(2-カルボキシエチル) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-2-イルスルファモイル) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シアノメチルフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シアノフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] アミド、
【0061】 ヨウ化 3-[4-(4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボキサミド) フェノキシメチル]-1-メチルピリジニウム、ヨウ化 2-[4-(4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボキサミド) フェノキシメチル]-1-メチルピリジニウム、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ヒドロキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンゾイルメトキシフェニル) アミド、4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-モルホリノエトキシフェニル) アミド、4-ベン

[1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド、4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-ベンジル-5-ブromo-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド、4-(3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド及び4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミドからなる群より選ばれる (21) 記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

[0062] (34) 実施例化合物7-メトキシカルボニル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-7-メトキシカルボニル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-メトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニル-3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-カルバモイル-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-カルバモイル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、7-メチルカルバモイル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン、4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ジメチルアミド、4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ヒドロキシアミド、4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ヒドロキシメチルアミド及び4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 メトキシメチルアミドからなる群より選ばれる (23) 記載の化合物又はその製薬上許容され得

るそれらの塩。

[0063] (35) 実施例化合物6-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オン、8-シクロペンチルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、

[0064] 7-ベンジルオキシ-3-(3-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7-ベンジルオキシ-3-(3-ベンジルオキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、3-(4-ベンジルオキシフェニル)-7,8-ジメトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7,8-ジメトキシ-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、7,8-ジメトキシ-N-[2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(7,8-ジメトキシ-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド、7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン、7,8-ジメトキシ-3-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン、

[0065] N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(7,8-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキシキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド、7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシ

フェニル) - 8-メトキシ - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, 3- (4-ベンジルオキシフェニル) - 7, 8-ジメトキシ - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, 7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル) - 8-メトキシ-6-ニトロ - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, 7-ベンジルオキシ-3- (4-ベンジルオキシフェニル) - 8-メトキシ-5-ニトロ - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, 7, 8-ジメトキシ-3- (4-エトキシカルボニルフェニル) - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, 8-シクロペンチルオキシ-3- (4-エトキシカルボニルフェニル) - 7-メトキシ - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, 7, 8-ジメトキシ-3- (2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル) - (1H, 3H) - キナゾリン-2, 4-ジオン, N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 4- (7, 8-ジメトキシ-2, 4-ジオクソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル) - 3-メトキシベンズアミド, 8-ベンジルオキシ-4- (4-ベンジルオキシフェニル) - 9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン, 8-ベンジルオキシ-4- (3-ベンジルオキシフェニル) - 9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオン及び4- (4-ベンジルオキシフェニル) - 9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン-2, 5-ジオンからなる群より選ばれる (24) 記載の化合物又はその製薬上許容され得るそれらの塩。

【0066】 (36) (8) から (35) のいずれかに記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

【0067】 (37) (1) から (7) 記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなる糖尿病性網膜症治療剤。

【0068】 (38) (1) から (7) 記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなる抗腫瘍剤。

【0069】 (39) (1) から (7) 記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなる抗炎症剤。

【0070】 (40) (1) から (7) 記載のアミド誘導体又は製薬上許容され得るそれらの塩を含有してなるリュウマチ性関節炎治療剤。

【0071】 本明細書において、各置換基の定義は次の通りである。R¹、R²、R⁹及びR³⁰における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

【0072】 R¹¹、R¹²、R¹⁴、R²⁸及びR³⁰における

「アシル基」とは、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、カプロイル基、イソカプロイル基、アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、イソクロトノイル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、アトロポイル基、ヒドロアトロポイル基、シンナモイル基、フロイル基、グリセロイル基、トロポイル基、ベンジロイル基、サリチロイル基、アニソイル基、パニコイル基、ベラトロイル基、ピペロニコイル基、プロトカテコイル基、ガロイル基等が挙げられる。好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基又はナフトイル基である。R¹¹、R¹²及びR²⁸において特に好ましくはアセチル基であり、R¹⁴及びR³⁰において特に好ましくはベンゾイル基である。

【0073】 R⁵及びR¹⁴における「アルケニル基」とは、直鎖又は分岐鎖アルケニル基を表し、例えばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、1, 3-ブタジエニル、2, 5-ペンテジエニル基、イソプロペニル等が挙げられる。好ましくは直鎖アルケニル基であり、特に好ましくは1-プロペニル基又は2-プロペニル基である。

【0074】 R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁶、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁶、R³⁸、R³⁹及びR⁴⁰における「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、t-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

R¹³、R¹⁷、R¹⁹、R²³、R²⁹、R³¹、R³³、R³⁴及びR³⁶において好ましくはメチル基であり、R³²において好ましくはメチル基又はエチル基である。また、R¹⁴及びR³⁰において好ましくは炭素数1乃至6個の分岐鎖アルキル基を表し、例えばイソブチル、s-ブチル基、t-ブチル基、イソプロピル基、イソペンチル基、t-ペンチル基等が挙げられ、特に好ましくはイソプロピル基、イソブチル基又はイソペンチル基である。

【0075】 R¹、R⁷、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁸、R²⁵、R²⁶、R³⁰、R³⁵、R³⁷、R³⁸、R³⁹及びR⁴⁰における「低級アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分岐鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、t-ブトキシ基、s-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、t-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4個のメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ

基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基又は*t*-ブトキシ基である。 R^1 、 R^7 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} において特に好ましくはメトキシ基であり、 R^{30} において特に好ましくはメトキシ基又はエトキシ基である。

【0076】 R^9 、 R^{24} 、 R^{28} 、 R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} における「低級アルコキシカルボニル基」とは、低級アルコキシ（前記と同義）がカルボニル基に置換したものであり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニルカルボニル基、ペンチロキシカルボニル基、*t*-ペンチロキシカルボニル基又はヘキシロキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは炭素数1乃至4個のメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*s*-ブトキシカルボニル基又は*t*-ブトキシカルボニル基であり、特に好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基又はブトキシカルボニル基である。 R^9 、 R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} において特に好ましくはメトキシカルボニル基であり、 R^{24} 及び R^{28} において特に好ましくはエトキシカルボニル基である。

【0077】 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{19} 及び R^{30} における「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至10の環状アルキル基であり、例えばシクロプロピル基、2，3-ジメチルシクロプロピル基、3-メチルシクロブチル基、シクロペンチル基、3，4-ジメチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、3-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ノルボルニル基又はアダマンチル基等が挙げられる。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基又はシクロヘプチル基である。 R^{13} 、 R^{19} において特に好ましくはシクロペンチル基であり、 R^{14} 及び R^{30} において特に好ましくはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。

【0078】 R^{13} 、 R^{19} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 及び R^{36} における「アラルキル基」とは、アルキル部の炭素数が1乃至6個であり、アリール部がフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、インデニル基、アズレニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、ピレニル基等であるアリールアルキル基である。好ましくは、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基であり、 R^{13} 、 R^{19} 、 R^{31} 、 R^{33} 及び R^{36} において特に好ましくはベンジル基である。

【0079】「アシルオキシ基」とは、アシル部が炭素数1乃至5個のアルカノイル基（ホルミルオキシ基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ヒバロイル基

等）若しくはアロイル基（環上にハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（アルキル部が炭素数1乃至4個のフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、4-クロロブチル等）及び水酸基から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよいベンゾイル基（ベンゾイル基、クロロベンゾイル基、メチルベンゾイル基、メトキシベンゾイル基等）を意味する。）が挙げられ、好ましくはホルミルオキシ基又はアセチルオキシ基である。

【0080】 R^{18} 、 R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} における「置換されてもよいアラルキル基」とは、アラルキル基（前記と同義）のアリール環上にハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、水酸基、アミノ基、アシル基（前記と同義）等から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよいものである。アラルキル部として好ましくは、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基であり、 R^{18} において特に好ましくは、ベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基でありベンジル基である。置換基として好ましくは、ハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）又は水酸基であり、 R^{18} において特に好ましくは低級アルコキシ基（前記と同義）である。

【0081】 R^{14} 、 R^{18} 、 R^{24} 、 R^{30} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 及び R^{40} における「置換されてもよいアミノ基」とは、アミノ基又はモノ若しくはジ置換アミノ基を表し、置換基として、例えば低級アルキル基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、フェニル基（環上に低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）等から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよい）、置換されてもよいアラルキル基（但しここで言う置換されてもよいアラルキル基とは、前記置換されてもよいアラルキル基のうちアリール部がフェニル基のものに限られる。）、アルキルスルホニル基（アルキル部が炭素数1乃至6個のアルキルであるものであり、例えばメタンスルホニル基）又は水酸基等が挙げられる。置換基として好ましくは低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、置換されてもよいアラルキル基（上記ここで言う置換されてもよいアラルキル基と同義）又は水酸基である。 R^{14} において特に好ましくは、アミノ基又は該アミノ基が低級アルキル基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、置換されてもよいアラルキル基（上記ここで言う置換されてもよいアラルキル基と同義）で置換されてよいものであり、 R^{23} において特に好ましくは、アミノ基又は該アミノ基が低級アルキル基（前記と同義）で置換されてよいものであり、 R^{30} において特に好ましく

は、アミノ基又は該アミノ基が低級アルキル基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、置換されてもよいアラールキル基（上記ここで言う置換されてもよいアラールキル基と同義）、フェニル基（上記と同義）で置換されてよいものであり、R³⁷において特に好ましくは、アミノ基又は該アミノ基が低級アルキル基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）又は水酸基で置換されてよいものである。

【0082】R¹⁴、R¹⁸、R²⁴及びR³⁰における「置換されてもよいフェニル基」とは、フェニル基が環上に1乃至3個の置換基で置換されてもよいものである。置換基としては、例えばハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラールキルオキシ基（環上にハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、水酸基、ニトロ基、カルボキシ基及びシアノ基から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよいベンジルオキシ基（例えばベンジルオキシ基、4-ヒドロキシベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基等）、フェネチルオキシ等）、ハロアルキル基（前記と同義）、ハロアルキルオキシ基（例えばトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基）、ハロアルキルスルホニウムアミノ基（例えばトリフルオロメタンスルホニウムアミノ等）、水酸基、ニトロ基、置換されてもよいアミノ基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、アシルオキシ基（前記と同義）、アラールキル基（前記と同義）及びシクロアルキルオキシ基（シクロアルキル部が前記と同義であり、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等）等が挙げられる。置換基として好ましくはハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラールキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、ハロアルキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキルスルホニウムアミノ基（前記と同義）、置換されてもよいアミノ基（前記と同義）、アルキルスルホニル基（前記と同義）、アシルオキシ基（前記と同義）、ベンジルオキシ基、シクロアルキルオキシ基（前記と同義）、ニトロ基、シアノ基又は水酸基である。R¹⁴において特に好ましくは、フェニル基又は該フェニル基が低級アルコキシ基（前記と同義）又は置換されてもよいアミノ基（前記と同義）で置換されたものであり、R¹⁸において特に好ましくは、フェニル基又は該フェニル基が低級アルコキシ基（前記と同義）で置換されたものであり、R²⁴において特に好ましくは、フェニル基又は該フェニル基がハロゲン原子（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、シクロアルキルオキシ基（前記と同義）、ニトロ基又はシアノ基で置換されたものであり、R³⁰において特に好ましくは、フェニル

基又は該フェニル基がベンジルオキシ基で置換されたものである。

【0083】R²⁷、R³⁵、R³⁸、R³⁹及びR⁴⁰における「置換されてもよいアリール基」とは、アリール部がフェニル基、ナフチル基、アントラセン基、インデン基、アズレン基、フルオレン基、フェナントレン基、ビレン基等が挙げられ、その環上に1乃至3個の置換基が置換されてもよいものである。置換基としては、「置換されてもよいフェニル基」に表した例を挙げることができる。アリール部としてR²⁷において特に好ましくはフェニル基又はナフチル基であり、R³⁵において特に好ましくはフェニル基である。置換基として好ましくはハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラールキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、ハロアルキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキルスルホニウムアミノ基（前記と同義）、アルキルスルホニル基（前記と同義）、ニトロ基（前記と同義）、置換されてもよいアミノ基（前記と同義）、アシルオキシ基（前記と同義）、ベンジルオキシ基（前記と同義）、シアノ基又は水酸基である。

【0084】R¹⁴、R¹⁸、R²⁴、R²⁷、R³⁰、R³⁵、R³⁸、R³⁹及びR⁴⁰における「置換されてもよいヘテロアリール基」とは、例えばピリジル基、ピペラジニル基、ピリミジル基、チエニル基、モルホルル基、チアゾリル基等が挙げられ、環上に1乃至3個の置換基を有してもよいものである。置換基としては、例えばハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラールキルオキシ基（環上にハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、水酸基、ニトロ基、カルボキシ基若しくはシアノ基から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよいベンジルオキシ基（例えばベンジルオキシ基、4-ヒドロキシベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基等）又はフェネチルオキシ等）、ハロアルキル基（例えばアルキル部が炭素数1乃至4個のフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、4-クロロブチル等）、ハロアルキルオキシ基（例えばトリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基）、ハロアルキルスルホニウムアミノ基（例えばトリフルオロメタンスルホニウムアミノ等）、水酸基、ニトロ基、置換されてもよいアミノ基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、アシルオキシ基（前記と同義）又は置換されてもよいアラールキル基（前記と同義）等が挙げられる。ヘテロアリール部として好ましくはピリジル基、ピペラジニル基、ピリミジル基、チエニル基又はモルホルル基である。R¹⁴において特に好ましくはピリジル基、ピペラジニル基又はモルホルル基であり、R²⁴及びR²⁷において特に好ましくはピ

リジル基、 R^{30} において特に好ましくはピリジル基、ピリミジル基又はモルホルル基である。また、置換基として好ましくはハロゲン原子（前記と同義）、低級アルキル基（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、アラルキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキル基（前記と同義）、ハロアルキルオキシ基（前記と同義）、ハロアルキルスルホニルアミノ基（前記と同義）、ニトロ基、置換されてもよいアミノ基（前記と同義）、アシルオキシ基（前記と同義）、シアノ基又は水酸基である。 R^{14} において特に好ましくは低級アルキル基（前記と同義）であり、 R^{24} において特に好ましくはハロゲン原子（前記と同義）であり、 R^{27} において特に好ましくはハロゲン原子（前記と同義）、低級アルコキシ基（前記と同義）、ニトロ基又はシアノ基である。

【0085】 R^6 、 R^{14} 及び R^{35} における「置換されてもよい低級アルキル基」とは、低級アルキル基（前記と同義）が1乃至3個の置換基を有してよいものである。置換基としては、例えば、ハロゲン原子（前記と同義）、シクロアルキル基（前記と同義）、水酸基、低級アルコキシ基（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、カルボキシ基、アルコキシカルボキシ基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等）、アルケニル基（前記と同義）、置換されてもよいアリール基（前記と同義）、置換されてもよいフェニル基（前記と同義）、置換されてもよいヘテロアリール基（前記と同義）、置換されてもよいアミノ基（前記と同義）又はシアノ基等を挙げることができる。低級アルキル部として好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基又はイソペンチル基であり、 R^{14} において特に好ましくはイソプロピル基、イソブチル基又はイソペンチル基である。置換基として好ましくはハロゲン原子（前記と同義）、アシル基（前記と同義）、アルケニル基（前記と同義）、シクロアルキル基（前記と同義）、置換されてもよいフェニル基（前記と同義）、置換されてもよいヘテロアリー

ル基（前記と同義）又は置換されてもよいアミノ基（前記と同義）である。 R^{14} において特に好ましくはハロゲン原子（前記と同義）、アシル基（前記と同義）又は置換されてもよいアミノ基（前記と同義）である。

【0086】「製薬上許容され得るそれらの塩」とは、上記一般式【1】で示されるアミド誘導体と無毒性の塩を形成するものであればいかなるものであってもよい。例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸との塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。また、場合によっては水和物あるいは溶媒和物であってもよい。

【0087】

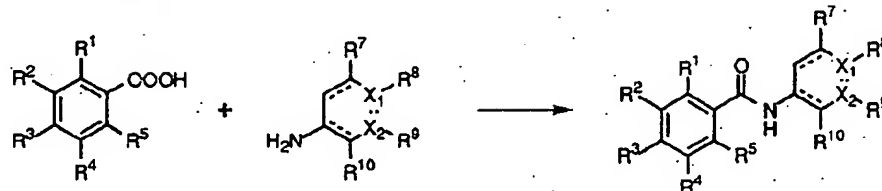
【発明の実施の形態】次に、本発明を実施するための化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。又、各工程において、反応処理は通常行われる方法を行えばよく、単離精製、結晶化、再結晶化、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、又組み合わせて行えばよい。

【0088】一般製法

製造方法1

本製法は、化合物【3】と化合物【4】を縮合することにより化合物【1】を得るものである。

【化57】



【3】

【4】

【1】

【0089】化合物【3】をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチル

スルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒中、縮合剤の存在下、一般式【4】で表されるアニリン化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである化合物

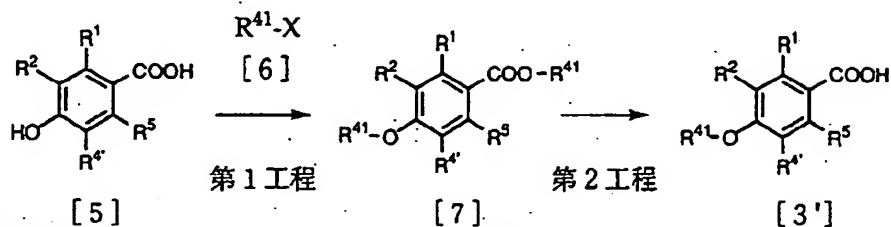
【1】を得ることができる。尚、本反応をスムーズに行うためには、ジメチルアミノピリジン等の触媒を使用しても良い。本工程で使用する縮合剤としては、1-（3

ージメチルアミノプロピル)ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)等が挙げられるが、アミド結合反応に用いることができる縮合剤であればいかなるものでも良い。また、アミド縮合の方法としては、例えば、酸クロライド法、混合酸無水物法等いかなる方法でも良い。

【0090】製法A-1

本製法は化合物[3]において R^3 が $-O-(CH_2)_m$ ー R^{14} の場合、即ち化合物[3']を製造するためのものである

【化58】



【0091】第1工程

化合物[5] (R^4 は低級アルコキシであり、 R^1 、 R^2 及び R^5 は請求項1記載の通りである。)を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール溶液中で、一般式[6] $R^{41}-X$ [式中、 R^{41} は $R^{14}-(CH_2)_m$ (式中、 R^{14} 及び m は請求項1記載の通りである。)、 X はハロゲン原子を示す。]で表されるハライド化合物と反応させることにより一般式[7]で表わされる化合物が得られ

る。

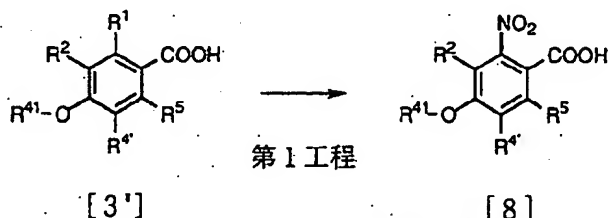
【0092】第2工程

第1工程で得られた化合物[7]を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の存在下、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール水等の水性溶媒あるいはこれらの混合溶液中で反応させることにより、一般式[3']で表されるカルボン酸化合物が得られる。

【0093】製法A-2

本製法は化合物[3]において R^3 が $-O-(CH_2)_m$ ー R^{14} かつ R^1 がニトロ基の場合、即ち化合物[8]を製造するためのものである。

【化59】



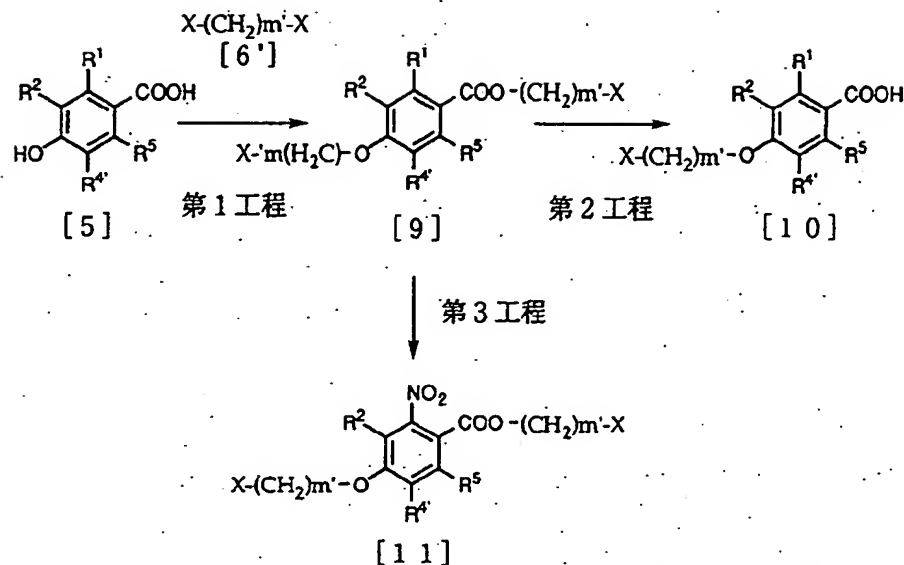
【0094】第1工程

製法A-1の第2工程で得られた化合物[3'] (R^1 は水素原子である。)を既知の方法 (Synthesis, 81, 1990) に従いニトロ化することにより、化合物[8]を得ることができる。

【0095】製法A-3

本製法は化合物[3]において R^3 が $-O-(CH_2)_m$ ー X の場合、即ち化合物[10]又は化合物[11]を製造するためのものである。

【化60】



【0096】第1工程

化合物[5]を塩基の存在下、溶媒中で、一般式 $X-(CH_2)_m-X$ （式中、 m は1乃至5の整数であり、 X は前記と同じである。）で表されるハライド化合物と反応させることにより化合物[9]を得ることができる。本工程で使用する塩基及び溶媒は製法A-1の第1工程で用いた物と同じである。

【0097】第2工程

製法A-1の第2工程と同様にして化合物[9]（ R^1 は水素原子である。）を加水分解することにより、化合物[10]を得ることができる。

【0098】第3工程

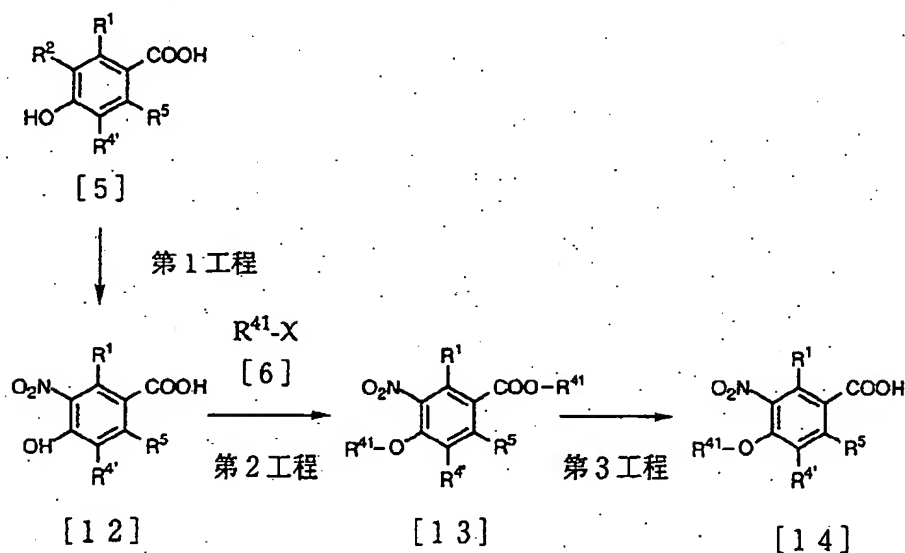
尚、化合物[11]を得る場合は、化合物[9]をクロ

ロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ニトロベンゼン、酢酸等の有機溶媒中、濃硫酸等の触媒の存在下、発煙硝酸と反応させニトロ化することにより化合物[11]を得ることができる。反応温度は -30°C 乃至 -10°C である。引き続き、上記第2工程と同様にして加水分解することにより、化合物[10]（ R^1 はニトロ基である。）を得ることができる。

【0099】製法A-4

本製法は化合物[3]において R^3 が $-O-(CH_2)_m-R^4$ かつ R^3 がニトロ基の場合、即ち化合物[14]を得るためのものである。

【化61】



【0100】第1工程

化合物[5]（ R^2 は水素原子である。）をクロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ニトロベンゼン、酢酸

等の有機溶媒中、発煙硝酸を滴下し室温にて攪拌することにより目的化合物[12]を得ることができる。

【0101】第2工程

製法A-1の第1工程と同様にして化合物[12]から化合物[13]を得ることができる。

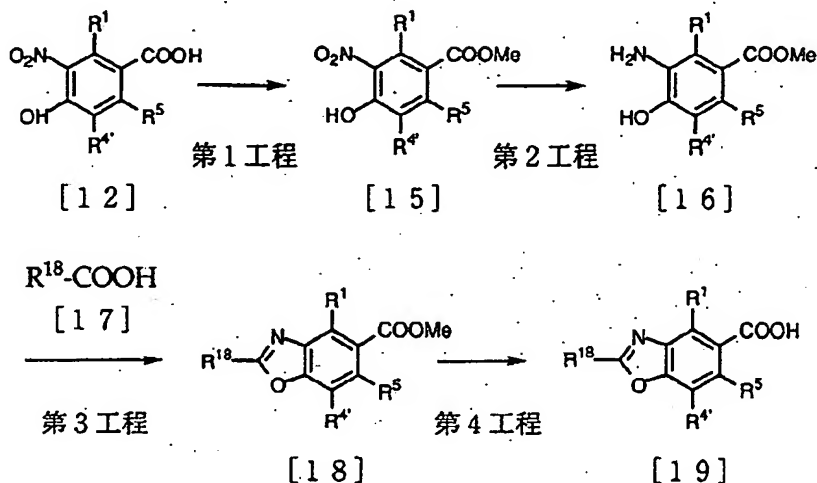
第3工程

製法A-1の第2工程と同様にして化合物[13]を加水分解することにより、化合物[14]を得ることができる。

【0102】製法A-5

本製法は化合物[3]において R^2 と R^3 が一緒になって、 R^{18} によって置換されてもよいオキサゾール環を形成する場合、即ち化合物[19]を製造するためのものである。

【化62】



【0103】第1工程

化合物[12]をメタノール中あるいはベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒の混合溶媒中、濃硫酸、塩酸等の酸触媒を加え、モレキュラーシープス3A等の脱水剤で脱水しながら還流することにより化合物[15]を得ることができる。

【0104】第2工程

化合物[15]をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラック等の触媒で水素雰囲気下において還元することにより化合物[16]を得ることができる。

【0105】第3工程

化合物[16]をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒中、ポリリン酸エステル、オキシ塩化リン、五塩化リン等の脱水剤の存在下、一般式[17] $R^{18}-COOH$ (式中、 R^{18} は前記と同じである。)で表されカルボン酸誘導体と反応させることにより化合物[18]を得ることができる。

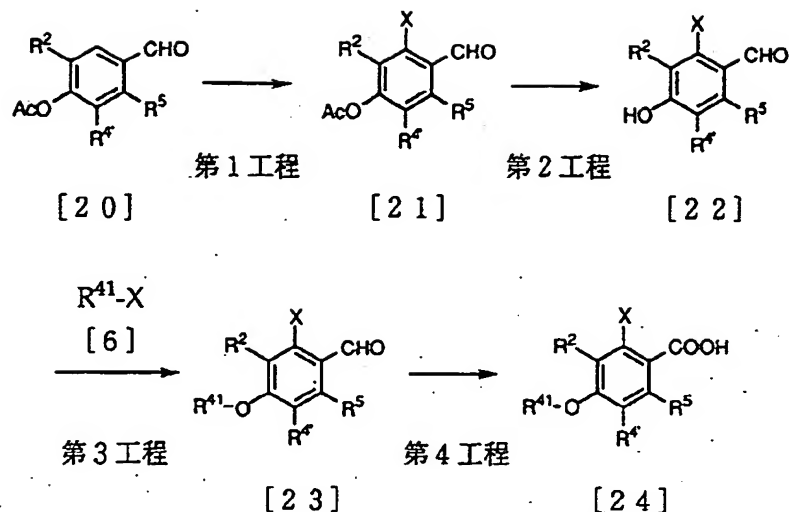
【0106】第4工程

製法A-1の第2工程と同様にして化合物[18]を加水分解することにより、化合物[19]を得ることができる。

【0107】製法A-6

本製法は化合物[3]において R^1 がハロゲン原子の場合、即ち化合物[24]を製造するためのものである。

【化63】



【0108】第1工程

化合物[20]、酢酸ナトリウム及び酢酸の混合液に、ヨウ素等の触媒の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒中でハロゲンを加え、室温にて2週間程度攪拌することにより化合物[21]を得ることができる。

【0109】第2工程

化合物[21]を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトン等の極性溶媒と水との混合溶媒中で攪拌することにより化合物[22]を得ることができる。

【0110】第3工程

製法A-1の第1工程と同様にして化合物[22]に一般式[6] $\text{R}^{41}-\text{X}$ (式中、 R^{41} 及び X は前記と同じで

ある。)で表されるハライド化合物と反応させることにより化合物[23]を得ることができる。

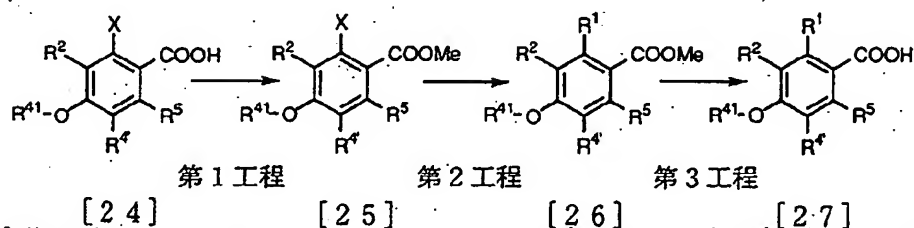
【0111】第4工程

化合物[23]を2-メチル-2-ブテン、アミド硫酸、レゾルシノール等の塩素トラップ剤の存在下、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中に、亜塩素酸ナトリウム等の酸化剤及びリン酸二水素ナトリウム又はリン酸二水素カリウム等の緩衝液を滴下し、室温で攪拌することにより化合物[24]を得ることができる。

【0112】製法A-7

本製法は化合物[3]において R^1 がシアノ基、低級アルコキシ基の場合、即ち化合物[27] (R^1 はシアノ基又は低級アルコキシ基である。)を製造するためのものである。

【化64】



【0113】第1工程

化合物[24]を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、

n -プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中にハロゲン化メチルを加え、攪拌することにより化合物[25]を得ることができる。

【0114】第2工程

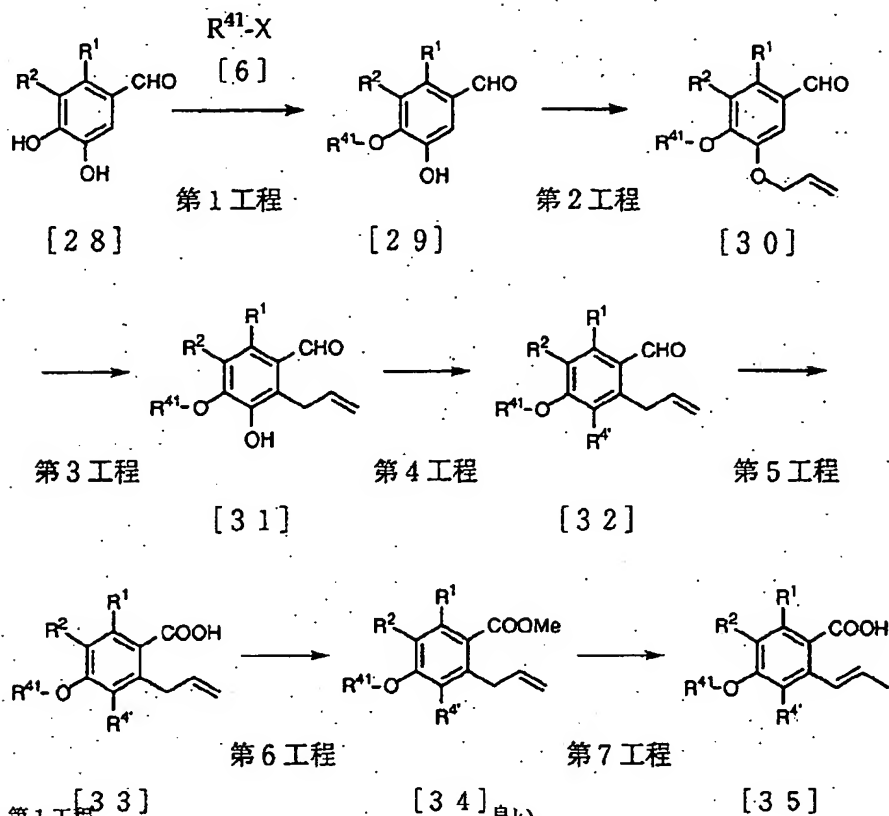
R^1 がシアノ基の場合は、化合物[25]をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,

2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中で、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化銅等のシアン化剤と反応させることにより化合物〔26〕（ R^1 はシアノ基又は低級アルコキシ基である。）を得ることができる。反応は150～200℃の加熱下で行うと良い。 R^1 が低級アルコキシ基の場合は、適当な溶媒中、ナトリウムアルコキシド又はカリウムアルコキシドで化合物〔25〕を処理することにより化合物〔26〕を得ることができる。また、ヨウ化銅等の銅触媒を加えることもできる。適当な溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒を挙げることができる。好ましくはこれら溶媒と R^1 OHのアルコールとの混合溶媒を用いる。

【0115】第3工程
製法A-1の第2工程と同様にして化合物〔26〕を加水分解することにより、化合物〔27〕を得ることができる。

【0116】製法A-8
本製法は化合物〔3〕において R^5 がアルケニル基の場合、即ち化合物〔33〕若しくは化合物〔35〕を得ることができる。

【化65】



【0117】第1工程
化合物〔28〕を炭酸リチウム等の弱塩基の存在下、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系等溶媒中で、一般式〔6〕 $R^{41}-X$ （式中、 R^{41} 及び X は前記と同じ。）で表されるハライド化合物を加え、加熱下、攪拌することにより化合物〔29〕を得ることができる。反応は50～100℃程度の加熱下で行うと

【0118】第2工程
化合物〔29〕を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等の

アルコール系の溶媒中で、アリルプロマイド、アリルクロライド等のアリルハライド化合物と反応させることにより化合物〔30〕を得ることができる。

【0119】第3工程

一般的なクライゼン転移の条件により化合物〔30〕から化合物〔31〕を得ることができる。

【0120】第4工程

化合物〔31〕を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、溶媒中でヨードメタン等のハライド化合物と反応させることにより、化合物〔32〕を得ることができる。

【0121】第5工程

製法A-6の第4工程と同様にして化合物〔32〕を酸化することにより化合物〔33〕を得ることができる。

【0122】第6工程 化合物〔33〕を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化

水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中で、ハロゲン化メチルと反応させることにより、化合物〔34〕を得ることができる。

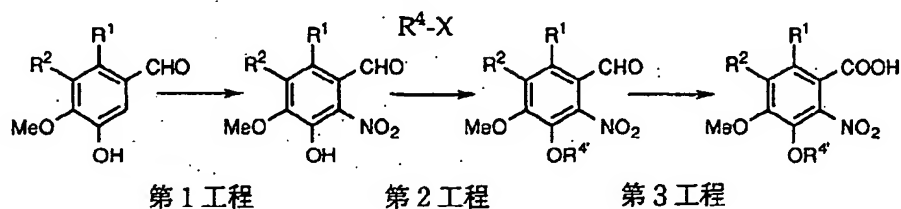
【0123】第7工程

化合物〔34〕をエチレングリコール等の混合溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、加熱攪拌することにより化合物〔35〕を得ることができる。

【0124】製法A-9

本製法は化合物〔3〕において R^5 がニトロ基かつ R^3 がメトキシ基の場合、即ち化合物〔39〕を得るためのものである。

【化66】



〔36〕

〔37〕

〔38〕

〔39〕

【0125】第1工程

化合物〔36〕をジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸等の溶媒中、濃硫酸、塩酸等の触媒の存在下、発煙硝酸及び酢酸の混合液で処理することにより化合物〔37〕を得ることができる。

【0126】第2工程

化合物〔37〕を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、

n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系等の溶媒中、 R^4-X （式中、 R^4 及びXは前記と同じである。）で表されるハライド化合物と反応させることにより化合物〔38〕を得ることができる。

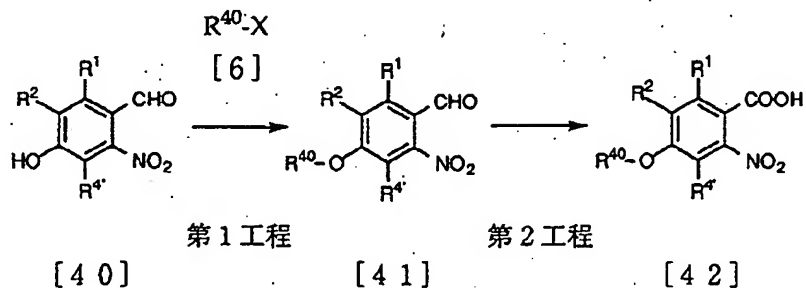
【0127】第3工程

製法A-6の第4工程と同様にして化合物〔38〕を参加することにより化合物〔39〕を得ることができる。

【0128】製法A-10

本製法は化合物〔3〕において R^5 がニトロ基かつ R^3 が $-O-(CH_2)_m-R^{14}$ の場合、即ち化合物〔42〕を得るためのものである。

【化67】



【0129】第1工程

既知の方法 (J. Heterocyclic Chem., 23, 1805, 1986) により得られた化合物 [40] を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中で、一般式 [6] $R^{41}-X$ [式中 R^{41} は、 R^{14}

$-(CH_2)_m-$ (式中 R^{14} 及び m は請求項1記載の通りである。)、 X はハロゲン原子である。] で表されるハライド化合物 [6] と反応させることにより化合物 [41] が得られる。

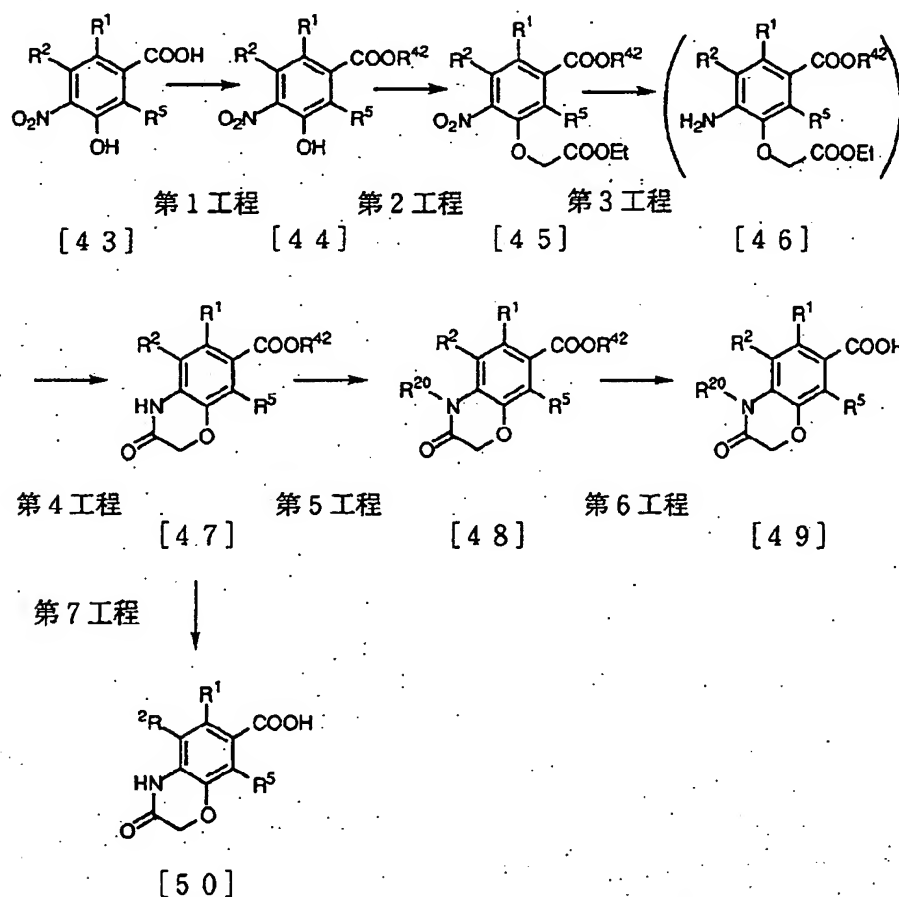
【0130】第2工程

製法A-6の第4工程と同様にして化合物 [41] を酸化することにより化合物 [42] を得ることができる。

【0131】製法A-11

本製法は化合物 [3] において R^3 と R^4 が一緒になって環を形成する場合、即ち化合物 [49] 及び化合物 [50] を得るためのものである。

【化68】



【0132】第1工程

一般式 [44] における R^{42} がメチル基の場合は、化合物 [43] とメタノール及びトルエン、ベンゼン、キシレン等の混合物に濃硫酸、濃塩酸等の酸触媒を加え、モレキュラシープス3A等の脱水剤の存在下に反応させることにより化合物 [44] を得ることができる。又、 R^{42} がエトキシカルボニルメチルの場合は、化合物 [43] を、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テ

トラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中、ハロ酢酸エチルを反応させることにより、化合物 [45] を得ることができる。

【0133】第2工程

化合物 [44] を炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、適当な溶媒中で、ハロ酢酸エチルと反応させることにより化合物 [45] を得ることができる。適当な溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエー

テル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等である。

【0134】第3工程、第4工程

化合物〔45〕をパラジウム、パラジウム-ブラック、パラジウム-炭素、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等の触媒の存在下、適当な溶媒又はそれらの混合溶液中で水素雰囲気下、水素添加することにより化合物〔46〕を得ることができる。この化合物は単離することなく次反応に用いることができる。引き続き化合物〔46〕を適当な溶媒中又はそれらの混合溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、塩化水素、硫酸等の酸触媒の存在下で環化することにより化合物〔47〕を得ることができる。適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさない溶媒であれば、いかなるものでも良く、例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。尚、化合物〔47〕において、 R^2 の水素原子のハロゲン原子との置換は、製法A-6の第1工程と同様の条件によって行うことができる。また、化合物〔47〕において、 R^2 のハロゲン原子の低級アルコキシ基との置換は、製法A-7の第2工程と同様にして行

うことができる。

【0135】第5工程

化合物〔47〕を炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、 $R^{20}-X$ （式中 R^{20} 及び X は前記と同じである。）で表されるハライド化合物で処理することにより化合物〔48〕を得ることができる。

【0136】第6工程

化合物〔48〕をメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等の溶媒と水との混合溶媒中で水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、加水分解することにより化合物〔49〕を得ることができる。

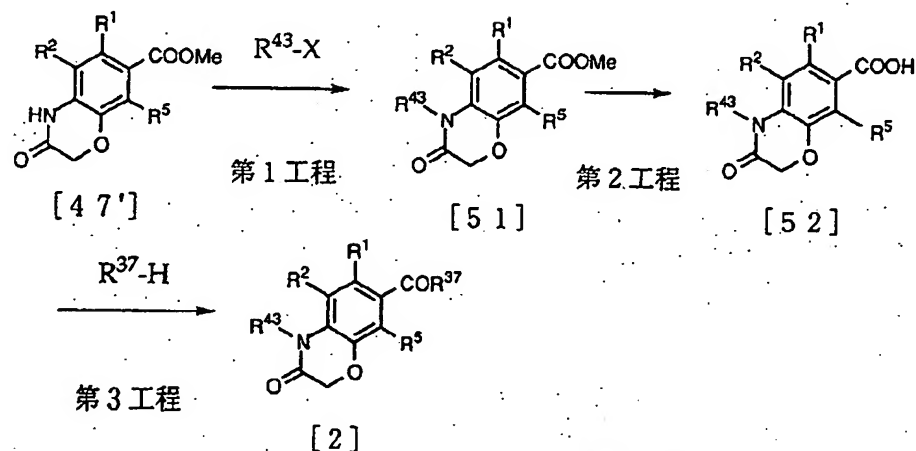
【0137】第7工程

第6工程と同様にして化合物〔47〕を加水分解することにより、化合物〔50〕を得ることができる。

【0138】製法A-12

本製法は化合物〔2〕を得るためのものである。

【化69】



【0139】第1工程

製法A-11の第5工程と同様にして化合物〔47'〕（ R^{42} はメチル基である。）と $R^{43}-X$ （式中、 R^{43} は置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいベンジル基であり、 X は前記と同じである。ここで置換されてもよいフェニル基及び置換されてもよいベンジル基にお

ける「置換されてもよい」とは、 R^{14} の「置換されてもよいフェニル基」における「置換されてもよい」と同意である。）で表されるハライド化合物と反応させることにより化合物〔51〕を得ることができる。

【0140】第2工程

製法A-11の第6工程と同様にして化合物〔51〕を

加水分解することにより化合物〔52〕を得ることができる。

【0141】第3工程

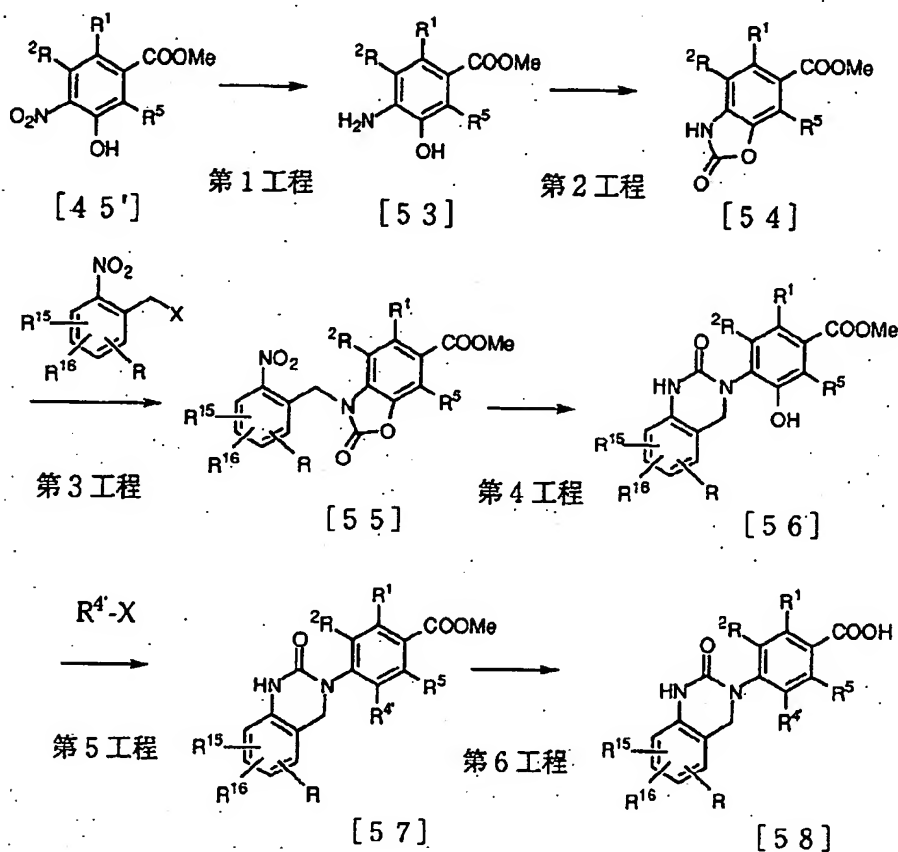
化合物〔52〕をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中又はそれらの混合溶液中、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下、 $R^{37}-H$ （式中 R^{37} は前記と同じである。）で表される化合物を反応させること

により目的化合物の一つである化合物〔2〕を得ることができる。尚、本反応を円滑に行うためにトリエチルアミン等の有機塩基を使用することもできる。また一般的な混合酸無水物法、酸ハロゲン化法を用いることもできる。

【0142】製法A-13

本製法は化合物〔3〕 R^3 が2-オキシ-1，4-ジヒドロ-2H-キナゾリル基の場合、即ち化合物〔58〕を得るためのものである。

【化70】



【0143】第1工程

製法A-11の第1工程で得られた化合物〔44'〕

（ R^{42} はメチル基である。）をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中、亜鉛粉末、鉄粉末等の金属又は塩化スズ等の金属ハロゲン化物の存在下で酸で処理することにより化合物〔53〕を得ることができる。用いる酸としては、塩化アンモニウム、塩酸、硫酸等である。

【0144】第2工程

化合物〔53〕をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中で、カルボニルジイミダゾール、ホスゲン等のカルボニル化剤で処理することにより化合物〔54〕を得ることができる。

【0145】第3工程

製法A-1の第1工程と同様にして、化合物〔54〕に

置換されてもよいニトロベンジルハライド化合物を反応させることにより化合物〔55〕を得ることができる。

【0146】第4工程

化合物〔55〕をメタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒中又はそれらの混合溶媒中、酸の存在下、亜鉛粉末、鉄粉末又は塩化スズで還元し、引き続き粗生成物を酢酸等の溶媒中で加熱することにより化合物〔56〕を得ることができる。

【0147】第5工程

化合物〔56〕を炭酸カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶

媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中、 R^4-X （式中、 R^4 及びXは前記と同じである。）で表されるハライド化合物と反応させることにより、化合物〔57〕を得ることができる。

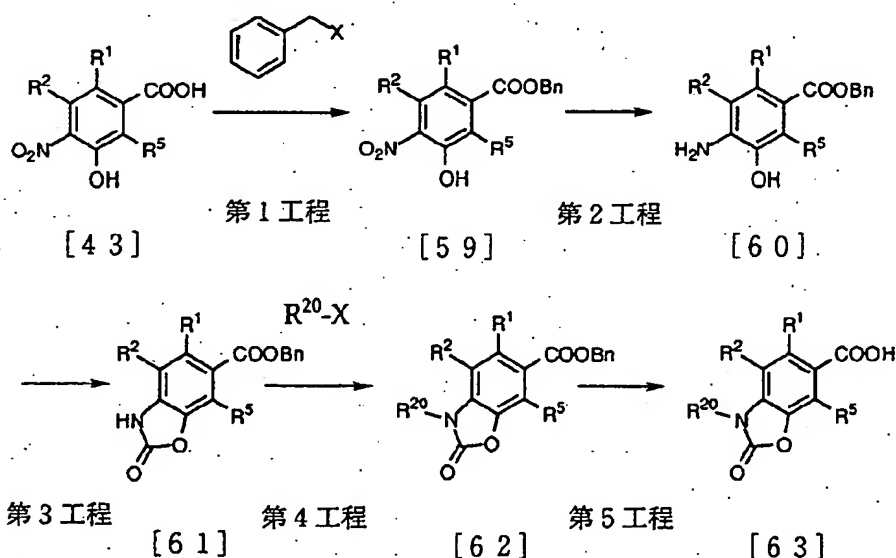
【0148】第6工程

製法A-1の第3工程と同様にして化合物〔57〕を加水分解することにより化合物〔58〕を得ることができる。

【0149】製法A-14

本製法は化合物〔3〕において R^3 と R^4 が一緒になって環を形成する場合、即ち化合物〔63〕を得るためのものである。

【化7.1】



【0150】第1工程

化合物〔43〕を、炭酸水素カリウム等の弱塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中でベンジルハライドと反応させることにより、化合物〔59〕を得ることができる。

【0151】第2工程

化合物〔59〕を水とメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒又はジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒との混合液中で、ヒドロサルファイトナトリウム等の還元剤の存在下で反応させることにより化合物〔60〕を得ることができ

る。

【0152】第3工程

製法A-13の第2工程と同様にして、化合物〔60〕を環化することにより化合物〔61〕を得ることができる。

【0153】第4工程

製法A-11の第5工程と同様にして、化合物〔61〕に $R^{20}-X$ （式中、 R^{20} 及びXは前記と同じである。）で表されるハライド化合物を反応させることにより、化合物〔62〕を得ることができる。

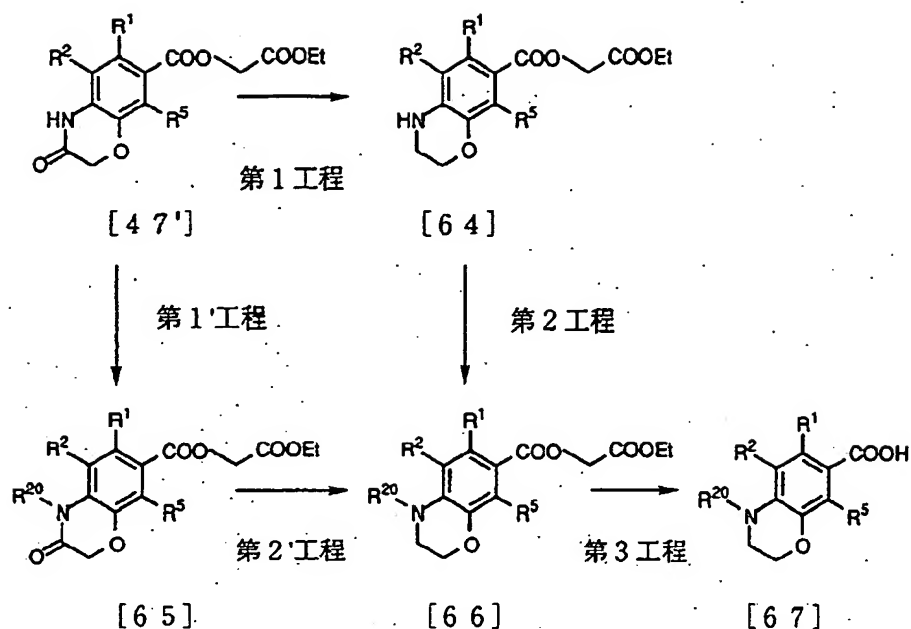
第5工程

化合物〔62〕を常法により水素添加することにより化合物〔63〕を得ることができる。

【0154】製法A-15

本製法は化合物〔3〕において R^3 と R^4 が一緒になって環を形成する場合、即ち化合物〔67〕を得るためのものである。

【化72】



【0155】第1工程

製法A-11の第4工程で得られた化合物[47']

(R^{42} はエトキシカルボニルメチル基である。)をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒中、ボランテトラヒドロフラン錯体等の還元剤で還元することにより化合物[64]を得ることができる。

第2工程

製法A-11の第5工程と同様にして化合物[64]に $R^{20}-X$ (式中、 R^{20} 及び X は前記と同じである。)で表されるハロゲン化合物を反応させることにより、化合物[66]を得ることができる。

【0156】第1'工程、第2'工程

第2工程と同様にして化合物[47']に $R^{20}-X$ (式中、 R^{20} 及び X は前記と同じである。)で表されるハロゲン化合物を反応させ化合物[65]を得る。引き続き、第1工程と同様にして還元反応を行うことにより化合物[66]を得ることができる。

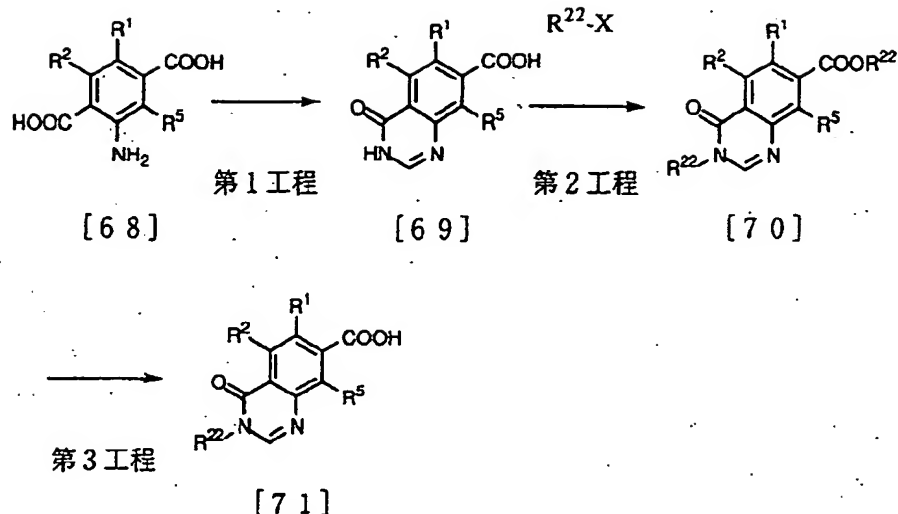
第3工程

製法A-11の第6工程と同様にして化合物[66]を加水分解することにより、化合物[67]を得ることができる。

【0157】製法A-16

本製法は化合物[3]において R^3 と R^4 が一緒になって環を形成する場合、即ち化合物[71]を得るためのものである。

【化73】



【0158】第1工程

化合物 [68] を1, 3, 5-トリアジン又はホルムアミドとピリジン等の有機塩基の存在下、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒中で反応させることにより、化合物 [69] を得ることができる。

第2工程

製法A-1の第1工程と同様にして化合物 [69] と $\text{R}^{22}\text{-X}$ (式中、 R^{22} 及び X は前記と同じである。) で表

されるハロゲン化合物を反応させることにより、化合物 [70] を得ることができる。

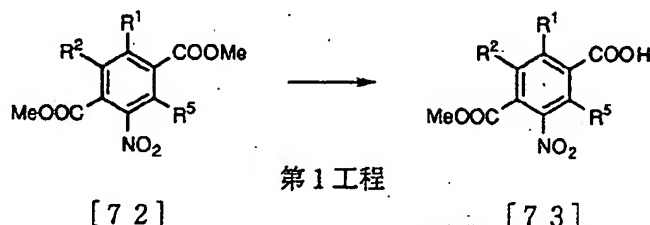
第3工程

製法A-1の第2工程と同様にして化合物 [70] を加水分解することにより、化合物 [71] を得ることができる。

【0159】製法A-17

本製法は化合物 [3] において R^3 がメトキシカルボニル基の場合、即ち化合物 [73] を得るためのものである。

【化74】



【0160】第1工程

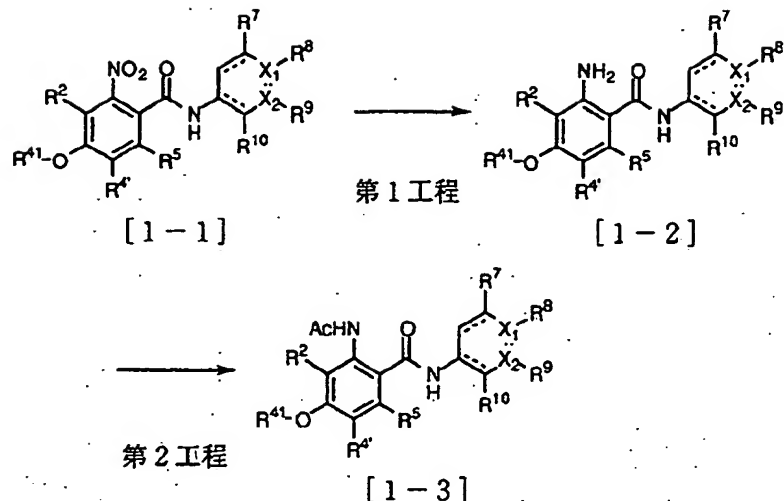
化合物 [72] をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコ

ール系溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基で処理することにより、化合物 [73] を得ることができる。

【0161】製法B-1

本製法は化合物 [1] において R^1 がアミノ基又は $-\text{N}-\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ の場合、即ち化合物 [1-2] 若しくは化合物 [1-3] を得るためのものである。

【化75】



【0162】第1工程

製法A-2で得られた化合物[8]と化合物[4]を製造方法1の方法にてアミド縮合することにより化合物[1-1]を得ることができる。得られた化合物[1-1]をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒中、亜鉛粉末、鉄粉末等の金属又は塩化スズ等の金属ハロゲン化物の存在下、適当な酸で処理することにより[1-2]を得ることができる。適当な酸としては、塩化アンモニウム、塩酸、硫酸

等である。

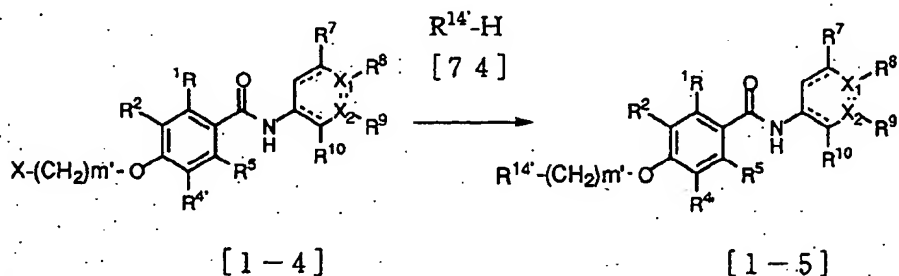
第2工程

第1工程で得られた化合物[1-2]を一般的なアセチル化方法でアセチル化することにより、化合物[1-3]を得ることができる。尚、化合物[1]において、R³におけるX³が-NHCO-若しくは-NR¹⁷-の場合又はR⁵が-NHR²⁷-の場合も上記と同様な方法で目的化合物を得ることができる。

【0163】製法B-2

本製法は化合物[1]においてR³が-X₃-(CH₂)_m-R¹⁴であり、かつ、R¹⁴が置換されても良いアミノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基の場合、即ち化合物[1-5]を得るためのものである。

【化76】



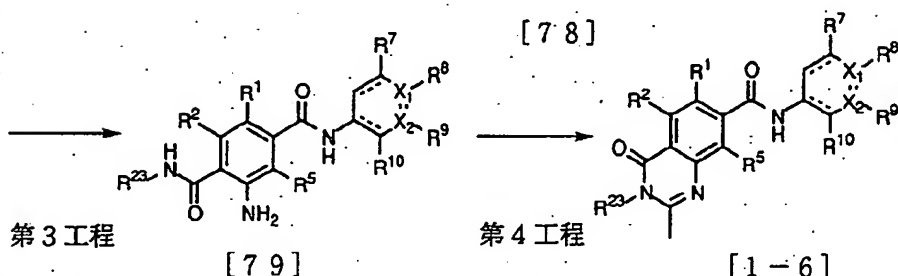
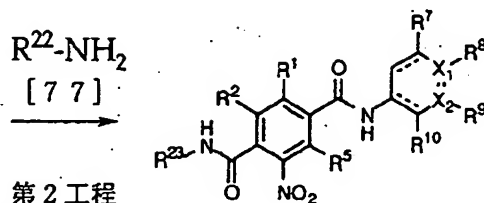
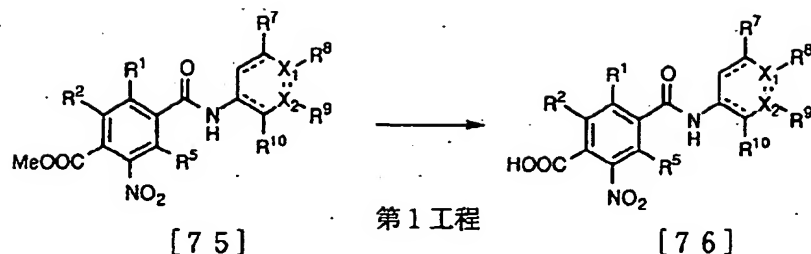
【0164】製法A-3で得られた化合物[10]と化合物[4]を製造方法1の方法にてアミド縮合することにより化合物[1-4]を得ることができる。得られた化合物[1-4]をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のア

ルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下、一般式[74] R^{14'}-H (R^{14'}は置換されてもよいアミノ基、モルホリノ基、ピペラジノ基である。)で表される化合物と反応させることにより、化合物[1-5]を得ることができる。

【0165】製法B-3

本製法は化合物[1]においてR³とR⁴が一緒になって環を形成する場合、即ち化合物[1-6]を得るためのものである。

【化77】



【0166】第1工程

製法A-17で得られた化合物[73]と化合物[4]を製造方法1の方法にてアミド縮合することにより化合物[75]を得ることができる。得られた化合物[75]を製法A-1の第2工程と同様にして加水分解することにより化合物[76]を得ることができる。

第2工程

製造方法1と同様にして化合物[76]と一般式[77] $R^{23}-NH_2$ で表わされるアミノ化合物をアミド縮合することにより化合物[78]を得ることができる。

【0167】第3工程

製法B-1の第1工程と同様にして化合物[78]を還元することにより化合物[79]を得ることができる。

第4工程

化合物[79]を適当な溶媒中、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下、アセチルアセトン

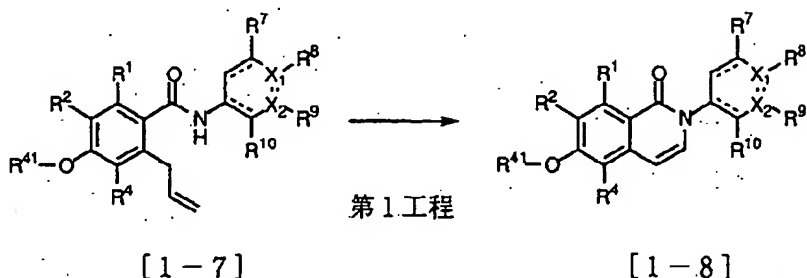
を反応させることにより、化合物[1-6]を得ることができる。適当な溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒である。

【0168】製法B-4

本製法は化合物[1]において R^5 と R^6 が一緒になって1H-1-オキソイソキナゾリニル基を形成する場合、即ち化合物[1-8]を得るためのものである。

【0169】

【化78】



第1工程

製法A-8で得られた化合物[33]と化合物[4]を

製造方法1の方法によりアミド縮合することにより化合物[1-7]を得ることができる。得られた化合物[1

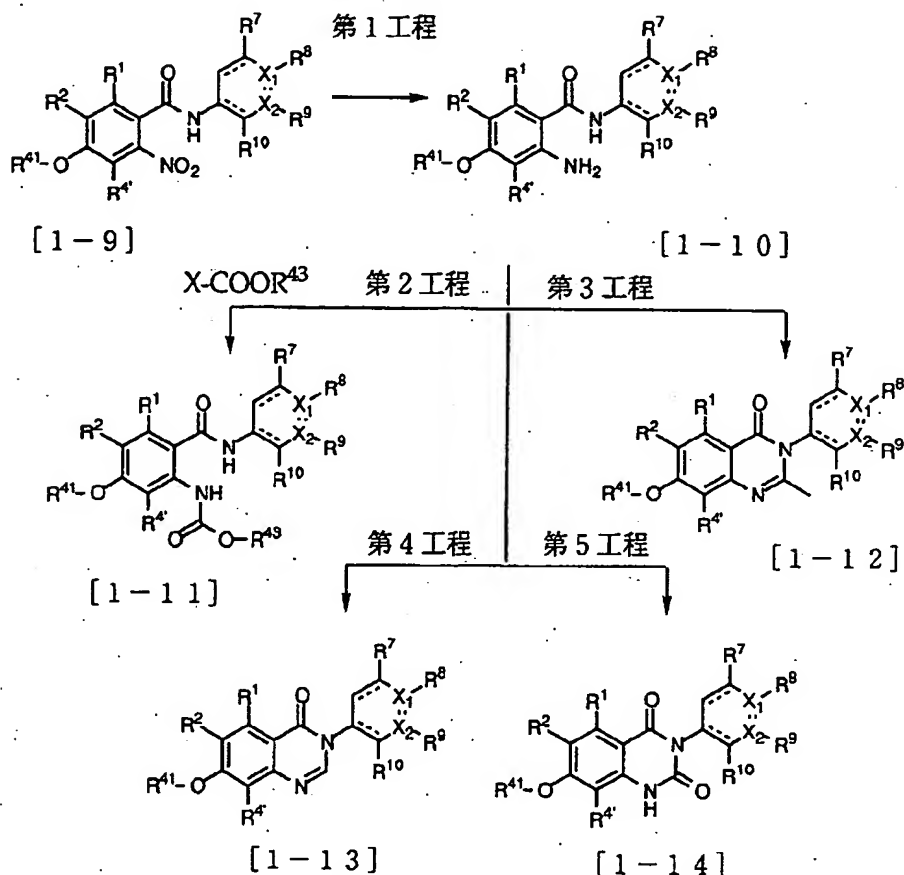
ー7]を過ヨウ素酸ナトリウム等の酸化剤の存在下、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒と水との混合液中、更に四塩化オスミニウム等のブタノール溶液で処理することにより化合物[1-8]を得ることができる。

【0170】製法B-5

本製法は化合物[1]においてR⁵とR⁶が一緒になって環を形成する又はR⁵がアルコキシカルボニル基の場合、即ち化合物[1-11]、化合物[1-12]、化合物[1-13]又は化合物[1-14]を得ることができる。

【0171】

【化79】



第1工程

製法A-10で得られた化合物[42]と化合物[4]を製造方法1の方法にてアミド縮合することにより化合物[1-9]を得ることができる。得られた化合物[1-9]を製法B-1の第1工程と同様にして還元することにより化合物[1-10]を得ることができる。

【0172】第2工程

化合物[1-10]をトリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等の有機塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタ

ン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒中、X-COOR⁴³（式中、R⁴³は低級アルキル基である。）で表されるハロ炭酸化合物と反応させることにより化合物[1-11]を得ることができる。

【0173】第3工程

化合物[1-10]を適当な溶媒との混合液中に、濃塩酸及び濃硫酸等の酸触媒の存在下、アセチルアセトンと反応させることにより化合物[1-12]を得ることができる。適当な溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタ

ン等のハロゲン系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒が挙げられる。

【0174】第4工程

化合物[1-10]をベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒の溶媒中、ジメチルホルムアミドメチルアセタール又はギ酸と反応させることにより化合物[1-13]を得ることができる。

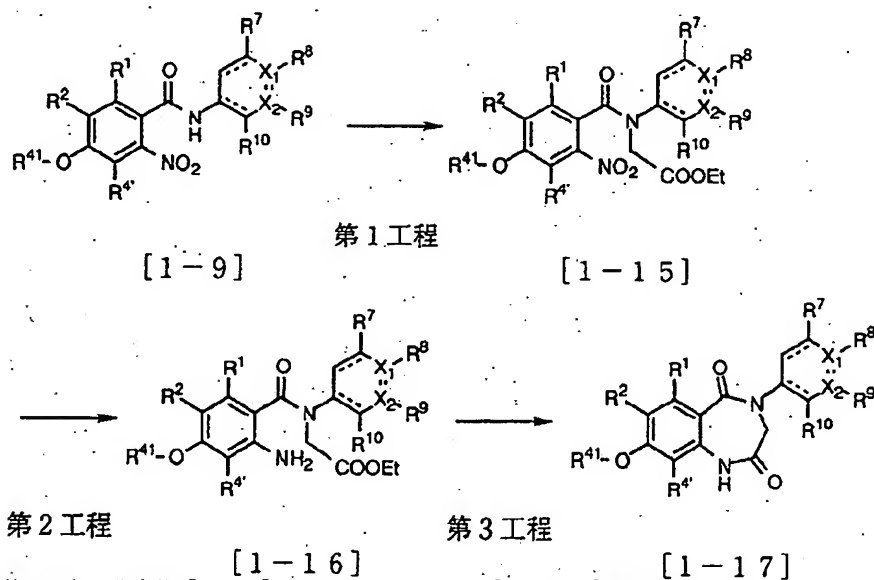
【0175】第5工程

化合物[1-10]をトリホスゲン、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール等のカルボニル化剤の存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中で反応させることにより化合物[1-14]を得ることができる。

【0176】製法B-6

本製法は化合物[1]において R^5 と R^6 が一緒になって7員環を形成する場合、即ち化合物[1-17]を得るためのものである。

【化80】



【0177】第1工程 化合物[1-9]を $tert$ -ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；ジオキサン、ジエチルエーテル、1，2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中で、プロモ酢酸エチル等のハロ酢酸エステルと反応させることにより化合物[1-15]を得ることができる。

【0178】第2工程

製法B-1の第1工程と同様にして化合物[1-15]を還元することにより化合物[1-16]を得ることができる。

【0179】第3工程

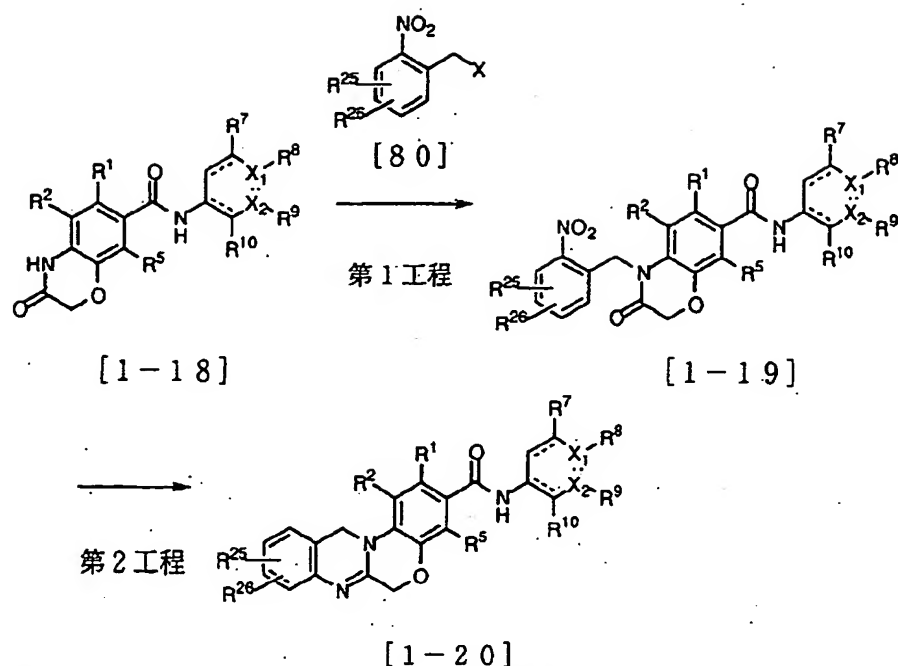
化合物[1-16]を p -トルエンスルホン酸、農塩酸、濃硫酸等の酸触媒の存在下、トルエン、キシレン、ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒中で環化することにより化合物[1-17]を得ることができる。

【0180】製法B-7

本製法は化合物[1]において R^3 と R^4 が一緒になってモルホリン誘導体を形成し、かつ、 R^{20} と R^{21} が一緒になって環を形成する場合、即ち化合物[1-19]又は化合物[1-20]を得るためのものである。

【0181】

【化81】



【0182】第1工程

製法A-11の第7工程で得られた化合物[50]と化合物[4]を製造方法1の方法にてアミド縮合することにより化合物[1-18]を得ることができる。得られた化合物[1-18]と置換されてもよいニトロベンジルハライド化合物[80]を反応させることにより化合物[1-19]を得ることができる。

【0183】第2工程

化合物[1-19]をメタノール、エタノール、*n*-ブロパノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ベンゼン、トルエン、ヘキサン、キシレン等の炭化水素系溶媒；1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド；アセトニトリル等の極性溶媒中又はそれらの混合溶媒中、適当な酸の存在下、亜鉛粉末、鉄粉末又は塩化スズで還元する。引き続きそれらの粗生成物を酢酸等の溶媒中で環化することにより化合物[1-20]を得ることができる。加熱は90~110℃で行うのが良く、好ましくは100℃で行うのが良い。

【0184】

【実施例】次に、本発明に係る一般式[1]で示される化合物及びその製造方法を、実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明は、これら実施例によって限定されるものではないことは勿論である。

【0185】実施例1 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0186】a) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安

息香酸 ベンジルエステル

バニリン酸(25.0g)、炭酸カリウム(50.0g)及びジメチルホルムアミド(DMF, 150ml)の混合溶液にベンジルブロマイド(40.0ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を濃縮した後、1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、粗生成物を得た。本化合物は精製することなく全量を次の反応に用いた。

【0187】b) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸

実施例1のa)で得られた粗生成物全量とエタノール(500ml)の混合液に2N水酸化ナトリウム(200ml)を加え、3時間環流した。反応液を濃縮した後、水(300ml)を加え、塩酸にてpH3に調製した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサンで洗浄、乾燥後表題化合物(37.33g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.95 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.28 - 7.46 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz).

【0188】c) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例1のb)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(5.629g)、4-ベンジルオキシアニリン(5.211g)及びジメチルアミノピリジン(DMAP, 269mg)のクロロホルム(160ml)混合液にEDC(5.023g)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え攪拌し析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで1時間加熱攪

拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物(7.374g)を得た(表1参照)。

【0189】実施例2 4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド

【0190】a) trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシルアミン塩酸塩

trans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩(10.01g)、トルエン(100ml)及び水(10ml)の混合液に重曹(5.545g)を加え、脱水が終了するまで加熱撹拌をした。反応液にベンズアルデヒド(7.004g)を加え、さらに脱水が終了するまで加熱撹拌をした。反応液を室温に戻した後、60%水素化ナトリウム(3.960g)を加え、さらにベンジルクロライド(10.026g)を加え、2時間環流した。反応液に水を加え、さらに0.5時間環流した。水層部分を除いた後、有機層を水及び食塩水で洗浄した。有機層に1.2N塩酸(6ml)を加えた後、脱水が終了するまで加熱撹拌をした。反応液を室温まで撹拌しながら冷却し、析出してきた結晶を濾取した。得られた結晶をトルエン及びヘキサンで洗浄後乾燥し表題化合物(12.335g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 1.19 - 1.43 (4H, m), 1.94 - 2.06 (4H, m), 2.96 (1H, br), 3.01 - 3.33 (1H, m); 4.48 (2H, m), 7.21 - 7.36 (5H, m), 8.17 (3H, br).

【0191】b) 4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド

実施例1のb)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(2.00g)、クロロホルム(50ml)の混合液にDMF(2滴)を加え、塩化チオニル(0.621ml)を滴下した。反応液を室温から60℃まで徐々に温度を上げて、1時間加熱撹拌した。反応液にトルエン(30ml)を加え、減圧濃縮した。実施例1のc)で得られたtrans-4-ベンジルオキシシクロヘキシルアミン塩酸塩(1.966g)、炭酸水素カリウム(2.714g)、水(50ml)及びテトラヒドロフラン(THF, 15ml)の混合溶液を室温にて撹拌し、上記反応で得られた酸クロライドのTHF溶液(15ml)を約15分かけて滴下した。室温にてさらに1時間撹拌し、析出してきた固体を濾取し、水及びヘキサンで洗浄した。得られた固体を乾燥後、酢酸で再結晶して、表題化合物(2.254g)を得た(表1参照)。

【0192】実施例3~68

実施例1と同様にして実施例3から68の化合物を得た。結果を表1から23に示した。

実施例3 4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例4 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)ベンズアミド

実施例5 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオ

キシフェニル)-3, 5-ジメトキシベンズアミド

実施例6 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-プロモフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例7 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-クロロフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例8 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例9 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例10 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシカルボニルフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例11 4-ベンジルオキシ-N-[4-ベンジルオキシ-3-(N-メチルカルバモイル)フェニル]-3-メトキシベンズアミド

実施例12 4-ベンジルオキシ-N-(6-ベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メトキシベンズアミド

【0193】実施例13 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3, 4-ジメトキシベンジルオキシ)-3-メトキシベンズアミド

実施例14 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド

実施例15 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(3-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド

実施例16 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ベンズアミド

実施例17 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3, 4-ジメトキシベンズアミド

実施例18 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアミド

実施例19 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3, 4, 5-トリメトキシベンズアミド

実施例20 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-ベンチルオキシベンズアミド

実施例21 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(3-メチルブチルオキシ)ベンズアミド

実施例22 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(2-メチルプロピルオキシ)ベンズアミド

【0194】実施例23 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-エトキシ-3-メトキシベンズアミド

実施例24 4-アリルオキシ-N-(4-ベンジルオ

キシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 25 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4-プロポキシベンズアミド
 実施例 26
 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 4-ブチルオキ
 シ-3-メトキシベンズアミド
 実施例 27 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4-フェニルスルホニルオキシベンズアミ
 ド
 実施例 28 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4- (2-フェネチルオキシ) ベンズアミ
 ド
 実施例 29 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4- (フェナシルオキシ) ベンズアミド
 実施例 30 N- (4-ベンジルオキシフェニル) -
 4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド
 実施例 31 3-ベンジルオキシ-N- (4-ベンジル
 オキシフェニル) - 4-メトキシベンズアミド
 実施例 32 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 4-
 -シクロペンチルオキシ-3-メトキシベンズアミド
 【0195】 実施例 33 N- (4-ベンジルオキシフ
 ェニル) - 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベ
 ンズアミド
 実施例 34 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 4-
 -シクロヘキシルメチルオキシ-3-メトキシベンズア
 ミド
 実施例 35 N- (4-ベンジルオキシフェニル) -
 2, 4, 5-トリメトキシベンズアミド
 実施例 36 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4- (4-ピコリルオキシ) ベンズアミド
 実施例 37 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4- (3-ピコリルオキシ) ベンズアミド
 実施例 38 N- (4-ベンジルオキシフェニル) - 3-
 -メトキシ-4- (2-ピコリルオキシ) ベンズアミド
 実施例 39 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 (4-メトキシフェニル) ベンズアミド
 実施例 40 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 フェニルベンズアミド
 実施例 41 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 (4-フェニルオキシフェニル) ベンズアミド
 実施例 42 4-ベンジルオキシ-N- (4-エトキシ
 カルボニルフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 【0196】 実施例 43 4-ベンジルオキシ-N-
 (3-プロモフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 44 4-ベンジルオキシ-N- (3-クロロフ
 ェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 45 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 (2-フェニルベンゾオキサゾール-5-イル) ベンズ
 アミド
 実施例 46 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-

(2-フェニルベンゾオキサゾール-6-イル) ベンズ
 アミド
 実施例 47 4-ベンジルオキシ-N- (4-プロモフ
 ェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 48 4-ベンジルオキシ-N- (4-シクロヘ
 キシルフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 49 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 [4- (2-スチリル) フェニル] ベンズアミド
 実施例 50 4-ベンジルオキシ-N- (4-シアノメ
 チル) フェニル-3-メトキシベンズアミド
 実施例 51 4-ベンジルオキシ-N- (4-シアノフ
 ェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 52 N- (4-ベンゾイルフェニル) - 4-ベン
 ジルオキシ-3-メトキシベンズアミド
 【0197】 実施例 53 4-ベンジルオキシ-3-メ
 トキシ-N- [4- (N-フェニルカルバモイル) フェ
 ニル] ベンズアミド
 実施例 54 4-ベンジルオキシ-N- [4- (N-ジ
 メチルカルバモイル) フェニル] - 3-メトキシベンズ
 アミド
 実施例 55 4-ベンジルオキシ-N- (4-モルホリ
 ノカルボニルフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 56 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 [4- (N-モルホリノエチルカルバモイル) フェニ
 ル] ベンズアミド
 実施例 57 4-ベンジルオキシ-N- (4-ヒドロキ
 シフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 58 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 (4-フェニルスルホニルオキシフェニル) ベンズアミ
 ド
 実施例 59 4-ベンジルオキシ-N- (4-ジメチル
 アミノエトキシフェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 60 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 (4-モルホリノエトキシフェニル) ベンズアミド
 実施例 61 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-
 [4- (2-フェネチル) フェニル] ベンズアミド
 実施例 62 4-ベンジルオキシ-N- (4-ベンジル
 フェニル) - 3-メトキシベンズアミド
 【0198】 実施例 63 4-ベンジルオキシ-3-メ
 トキシ-N- (6-メトキシ-3-ピリジル) ベンズア
 ミド
 実施例 64 4-ベンジルオキシ-N- (6-クロロ-
 3-ピリジル) - 3-メトキシベンズアミド
 実施例 65 4-ベンジルオキシ-N- (4-エトキシ
 カルボニルメトキシフェニル) - 3-メトキシベンズア
 ミド
 実施例 66 4-ベンジルオキシ-N- (trans-
 4-ヒドロキシシクロヘキシル) - 3-メトキシベンズ
 アミド
 実施例 67 3, 4-ジメトキシ-N- [(2-メトキシ

シ-4-フェニルカルバモイル) フェニル] ベンズアミド

実施例 68 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシベンズアミド
【0199】実施例 69 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシベンズアミド

実施例 68 で得られた N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシベンズアミド (100mg)、炭酸カリウム (1.30g)、DMF (2ml) の混合液に 50% ジメチルアミン (1ml) を加え 80℃ にて 5 時間加熱撹拌した。反応液を濃縮後重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水酢酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル及びヘキサンで再結晶し表題化合物 (80mg) を得た (表 23 参照)。

【0200】実施例 70、実施例 71

実施例 69 と同様にして、実施例 70 及び実施例 71 を得た。結果を表 24 に示した。

実施例 70 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ) ベンズアミド

実施例 71 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジーン-1-イル) エトキシ] ベンズアミド

【0201】実施例 72 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

公知の方法 (Synthesis, 81, 1990) によって得られた 4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸 (995mg)、4-ベンジルオキシアニリン (720mg) 及び DMAP (79mg) のクロロホルム (15ml) 混合液に EDC (690mg) を加え、室温にて 0.5 時間撹拌した後、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え撹拌し析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで 1 時間加熱撹拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物 (1.156g) を得た (表 24 参照)。

【0202】実施例 73、74

実施例 72 と同様にして、実施例 73 及び実施例 74 を得た。結果を表 25 に示した。

実施例 73 4-ベンジルオキシ-N-(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

実施例 74 4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-N-(4-モルホリノエトキシフェニル)-2-ニトロベンズアミド

【0203】実施例 75 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド

実施例 72 で得られた 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド (612mg) 及び亜鉛粉末 (390mg) にエタノール (15ml)、1,4-ジオキサン (10ml) を加え還流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.0ml) を一度に加え、さらに 2 時間還流した。固形物を熱時濾過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。クロロホルム及びエタノールで再結晶して表題化合物 (390mg) を得た (表 25 参照)。

【0204】実施例 76 2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド

実施例 75 で得られた 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミドを用いて常法に従いアセチル化することにより、表題化合物を得た (表 26 参照)。

【0205】実施例 77 2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミド

実施例 75 と同様にして得られた 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシベンズアミドを用いて常法に従いアセチル化することにより、表題化合物を得た (表 26 参照)。

【0206】実施例 78 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

【0207】a) 4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸 2-クロロエチルエステル

バニリン酸 (10mmol)、炭酸カリウム (30mmol) 及び DMF (40ml) の混合液に 1-ブロモ-2-クロロエタン (25mmol) を加え、90℃ にて 3 時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮後 1N 塩酸に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (1.747g) を得た。
1H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.81 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.87 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.93 (3H, s), 4.34 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.56 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz)。

【0208】b) 4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸 2-クロロエチルエステル

実施例 78 で得られた 4-(2-クロロエトキシ)-3-メトキシ安息香酸 2-クロロエチルエステル (1.741g)、クロロホルム (10ml) の混合液に濃硫酸 (1滴)、発煙硝酸 (0.3ml) 及び無水酢酸 (5ml) を -20℃ にて加え、さらに -20℃ にて 0.5 時間撹拌した。反応液を重曹水に少量ずつ注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮して、

粗生成物を得た。この化合物は精製することなくそのまま全量を次の反応に用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.89 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.93 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.50 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.35 (1H, s), 7.70 (1H, s).

【0209】c) 4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸

実施例の混合液78のb)で得られた4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸 2-クロロエチルエステル全量とメタノール(20ml)の混合液に1N水酸化ナトリウム(20ml)を加え、室温にて24時間攪拌後、さらに1.5時間環流した。減圧にてメタノールを溜去した後、攪拌しながら1N塩酸を加え、pH 2から3に調整した。室温で1時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンで洗浄した。得られた結晶を乾燥して表題化合物(1.401g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.97 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 5.2 Hz), 7.30 (1H, s), 7.61 (1H, s), 13.60 (1H, br).

【0210】d) N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

実施例78のc)で得られた4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(137mg)を用いて、実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物(176mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.98 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.42 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.08 (2H, s), 7.00 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, s), 7.31 - 7.46 (5H, m), 7.56 (2H, brd, J = 9.3 Hz), 7.73 (1H, s), 10.34 (1H, br).

【0211】e) N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-[2-(ジメチルアミン)エトキシ]-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

実施例78のd)で得られたN-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-クロロエトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンズアミド(304mg)、炭酸カリウム(1.38g)及びDMF(5ml)の混合液にジメチルアミン(2ml)を加え70℃にて6時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後エタノール、ヘキサンで再結晶し表題化合物(241mg)を得た(表26参照)。

【0212】実施例79、80

実施例78と同様にして、実施例79及び80の化合物を得た。結果を表27に示した。

実施例79 4-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシ]-3-メトキシ-6-ニトロ-N-[4-(2-

-フェネチル)フェニル]ベンズアミド

実施例80 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-6-ニトロベンズアミド

【0213】実施例81 2-アリル-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0214】a) 4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアミド

3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(13.812g)、炭酸リチウム(7.389g)及びDMF(70ml)の混合液にベンジルプロマイド(17.104g)を加え、50℃にて16時間攪拌し、80℃にて4時間加熱攪拌した。反応液を水(300ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(7.130g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 5.21 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 - 7.49 (7H, m), 9.85 (1H, s).

【0215】b) 3-アリルオキシ-4-ベンジルオキシベンズアルデヒド

実施例81のa)で得られた4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアミド(7.130g)炭酸カリウム(6.468g)及びDMF(20ml)の混合液にアリルプロマイド(5.661g)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル、ヘキサンの1:1混合液で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(8.357g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 4.68 (2H, dt, J = 5.3, 1.5 Hz), 5.24 (2H, s), 5.31 (1H, brd, J = 10.5 Hz), 5.45 (1H, brd, J = 17.2 Hz), 6.03 - 6.15 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 - 7.47 (7H, m), 9.82 (1H, s).

【0216】c) 2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド

実施例81のb)で得られた3-アリルオキシ-4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(7.283g)を溶媒を用いずに200℃にて1.5時間加熱攪拌し、転移体を得た。得られた化合物は精製することなくそのまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.88 (2H, dt, J = 6.0, 1.6 Hz), 4.95 - 5.05 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.86 (1H, s), 5.96 - 6.10 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 - 7.47 (6H, m), 10.08 (1H, s).

【0217】d) 2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド

実施例81のc)で得られた2-アリル-4-ベンジル

オキシ-3-ヒドロキシベンズアルデヒド化合物全量と炭酸カリウム(5.627g)及びDMF(20ml)の混合液にヨードメタン(2.53ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル、ヘキサンの1:1混合液で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムで精製し、表題化合物(7.147g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.85 (3H, s), 3.84 - 3.89 (2H, m), 4.93 (1H, brdd, J = 17.1, 1.7 Hz), 5.03 (1H, brdd, J = 10.2, 1.6 Hz), 5.19 (2H, s), 5.95 - 6.10 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 - 7.46 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.06 (1H, s).

【0218】e) 2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸

実施例82のd)で得られた2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド(988mg)、2-メチル-2-ブテン(2.48ml)及びtert-ブタノール(10ml)の混合液に、NaClO₂(521mg)、NaH₂PO₄(546mg)の水溶液(10ml)を滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩酸にてpH3に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をエーテル及びヘキサンで結晶化させた後ヘキサンで洗浄し、表題化合物(658mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.86 (3H, s), 3.92 (2H, br d, J = 5.7 Hz), 4.95 - 5.04 (2H, m), 5.19 (2H, s), 5.97 - 6.12 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 - 7.48 (5H, m), 7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz).

【0219】f) 2-アリル-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例82のe)で得られた2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(597mg)、4-ベンジルオキシアニリン(478mg)、DMAP(24mg)のクロロホルム(20ml)混合液にEDC(460mg)を加え、室温にて

1.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、炭酸カリウム(6.468g)及びDMF(20ml)の混合液にアリルブロマイド(5.661g)を加え、室温にて3時間攪拌した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をエーテル、ヘキサンで結晶化させた後ヘキサンで洗浄し、表題化合物(870mg)を得た(表27参照)。

【0220】実施例82 4-ベンジルオキシ-N-(6-ベンジルオキシ-3-ピリジル)-3-メトキシ-2-[(E)-1-プロペニル]ベンズアミド

【0221】a) 2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステル

実施例81のe)で得られた2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(2.00g)、炭酸カリウム(1.38g)、DMF(10ml)の混合液にヨードメタン(0.62ml)を加え、室温にて8時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル、ヘキサンの1:1混合液で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(1.830g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.93 - 5.01 (2H, m), 5.16 (2H, s), 5.94 - 6.10 (1H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 - 7.47 (5H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.7 Hz).

【0222】b) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-[(E)-1-プロペニル]安息香酸

実施例81のa)で得られた2-アリル-4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステル(1.450g)及びエチレングリコール(10ml)の混合液に2N水酸化カリウム水(10ml)を加え160℃にて8.5時間加熱攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(1.127g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.94 (3H, dd, J = 6.6, 1.5 Hz), 3.77 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.20 (1H, dq, J = 15.9, 6.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 15.8, 1.7 Hz), 6.86 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 - 7.47 (5H, m), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz).

【0223】c) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-[(E)-1-プロペニル]ベンズアミド

実施例81のb)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-[(E)-1-プロペニル]安息香酸(1.125g)及び4-ベンジルオキシアニリンより実施例1のc)と同様にして表題化合物(1.223mg)を得た(表28参照)。

【0224】実施例83 6-ベンジルオキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オン

実施例81で得られた2-アリル-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(700mg)、NaIO₄(937mg)、ジオキサン(20ml)及び水(10ml)の混合液にOsO₄のtert-ブタノール(5mg/ml)溶液(500ml)を加え、室温にて2日間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物にp-トルエンスルホン酸(10mg)及びトルエン(20ml)を加え、1時間環流した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、

表題化合物(153mg)を得た(表28参照)。

【0225】実施例84 4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

【0226】a) N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-ニトロベンズアミド

実施例1のc)と同様にして表題化合物(1.513g)を得た。ただし、4-ベンジルオキシ-3-メトキシ安息香酸(1.003g)の代わりに3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸を用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 4.02 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 9.3Hz), 7.31 - 7.48 (5H, m), 7.63 - 7.67 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.34 (1H, s)。

【0227】b) 4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例84のa)で得られたN-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-4-ニトロベンズアミド(1.436g)及び亜鉛粉末(1.3g)に酢酸(30ml)を加え、反応液を室温から100℃まで温度を上げて、1時間加熱攪拌した。固形物を熱時濾過した後、減圧濃縮し、残渣に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。クロロホルム、エタノールで再結晶して表題化合物(725mg)を得た(表28参照)。

【0228】実施例85 4-ベンゾイルアミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例84で得られた4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(218mg)を用いて、常法に従いベンゾイル化を行い表題化合物(230mg)を得た(表29参照)。

【0229】実施例86 4-ベンジルアミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例84で得られた4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(142mg)を用いて、常法に従いベンジル化を行い、表題化合物(54mg)を得た(表29参照)。

【0230】実施例87 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-ジメチルアミノ-3-メトキシベンズアミド

実施例84で得られた4-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(105mg)37%のホルマリン水溶液(1ml)の混合液にギ酸(0.1ml)を加え、9時間還流した。反応液を重曹水に注ぎ酢酸エステルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(69mg)を得た(表参照29)。

【0231】実施例88 4-アミノ-3-メトキシ-N-[4-(2-フェネチル)フェニル]ベンズアミド
実施例84と同様にして表題化合物を得た(表30参照)。

【0232】実施例89 N-(4-アミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド

【0233】a) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-ニトロフェニル)ベンズアミド

実施例1のc)と同様にして表題化合物を得た。ただし、4-ベンジルオキシアニリンの代わりに4-ニトロアニリンを用いた。

b) N-(4-アミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド

実施例84のb)と同様にして、実施例89のa)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-N-(4-ニトロフェニル)ベンズアミドのニトロ基の還元を行うことにより表題化合物を得た(表30参照)。

【0234】実施例90 N-(4-ベンジルアミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド

実施例89で得られたN-(4-アミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド(143mg)、炭酸カリウム(70mg)、ベンジルブロマイド(59ml)及びDMF(1ml)の混合液を室温にて3.5時間攪拌した。反応液を食塩水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(75mg)と以下の副生成物を得た(表30参照)。

【0235】実施例91 4-ベンジルオキシ-N-(4-ジベンジルアミノフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例90と同様にして表題化合物(74mg)である副生成物を得た(表31参照)。

【0236】実施例92 N-(4-ベンゾイルアミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド

実施例89で得られたN-(4-アミノフェニル)-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンズアミド(71mg)、トリエチルアミン(70ml)及びクロロホルム(1ml)の混合液にベンゾイルクロライド(60ml)を加え24時間室温にて攪拌した。反応液に1N塩酸と酢酸エチルを加え0.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥後酢酸エチルを加え、1時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取し、表題化合物(56mg)を得た(表31参照)。

【0237】実施例93 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブロモ-5-メトキシベンズアミド

【0238】a) 4-アセトキシ-2-ブロモ-5-メ

トキシベンズアルデヒド

o-アセチルパニリン(7.5g)、酢酸ナトリウム(7.5g)及び酢酸(30ml)の混合液に臭素(2.1ml)、酢酸(10ml)及びヨウ素(100mg)を加え室温にて14日間攪拌した。反応液を水(300ml)に注ぎ攪拌し、析出した固体を濾取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(4.212g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 2.34 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.36 (1H, s), 7.51 (1H, s), 10.27 (1H, s).

【0239】b) 2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド

実施例93のa)で得られた4-アセトキシ-2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド(4.2g)及びメタノール(30ml)の混合液に1N水酸化カリウム(30ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル、ヘキサンにて再結晶し表題化合物(3.017g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.95 (3H, s), 6.20 (1H, br), 7.18 (1H, s), 7.43 (1H, s), 10.18 (1H, s).

【0240】c) 4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド

実施例93のb)で得られた2-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒド(3.012g)を用いて実施例1のa)と同様にしてベンジル化を行い、表題化合物(4.183g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.92 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.30-7.47 (6H, m), 10.18 (1H, s).

【0241】d) 4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸

実施例93のc)で得られた4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド(4.179g)及び2-メチル-2-ブテン(7ml)のtert-ブタノール(20ml)混合液に、NaClO₂(1.86g)、NaH₂PO₄(1.95g)の水溶液(15ml)を滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応液からtert-ブタノールを減圧溜去した後、水(100ml)を加え、塩酸にてpH2に調整した。析出した結晶を濾取し、水にて洗浄後、乾燥して表題化合物(4.092g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.91 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.33-7.47 (5H, m), 7.60 (1H, s).

【0242】e) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ブロモ-5-メトキシベンズアミド

実施例93のd)で得られた4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸(169mg)を用いて、実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物(148mg)を得た(表31参照)。

【0243】実施例94 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-シアノ-5-メ

トキシベンズアミド

【0244】a) 4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸 メチルエステル

実施例93のd)で得られた4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸(2.716g)を実施例82のa)と同様にしてエステル化を行い、表題化合物(2.511g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.30-7.46 (6H, m).

【0245】b) 4-ベンジルオキシ-2-シアノ-5-メトキシ安息香酸 メチルエステル

実施例94のa)で得られた4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸 メチルエステル(702mg)、シアニ化銅(215mg)及びDMF(5ml)の混合液を150℃にて1時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(591mg)を得た。¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.98 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.21 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.32-7.45 (5H, m), 7.60 (1H, s).

【0246】c) 4-ベンジルオキシ-2-シアノ-5-メトキシ安息香酸

実施例94のb)で得られた4-ベンジルオキシ-2-シアノ-5-メトキシ安息香酸 メチルエステル(519mg)を用いて、常法に従い加水分解を行い、表題化合物(436mg)を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.90 (3H, s), 5.25 (2H, s), 7.27-7.44 (5H, m), 7.58 (1H, s), 7.61 (1H, s), 13.62 (1H, br).

【0247】d) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-シアノ-5-メトキシベンズアミド

実施例94のc) 4-ベンジルオキシ-2-シアノ-5-メトキシ安息香酸(141mg)を用いて、実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物(206mg)を得た(表32参照)。

【0248】実施例95 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2, 5-ジメトキシベンズアミド

【0249】a) 4-ベンジルオキシ-2, 5-ジメトキシ安息香酸

ナトリウムメトキシド(2.0g)、メタノール(10ml)及びDMF(10ml)の混合液にヨウ化銅(100mg)及び実施例94のa)で得られた4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸 メチルエステル(704mg)を加え、1時間環流した。反応液を1N塩酸に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムにて精製し、表題化合物(654mg)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s),

5.25 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.30 - 7.47 (5H, m), 7.65 (1H, s).

【0250】b) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2,5-ジメトキシベンズアミド

実施例95のa)で得られた4-ベンジルオキシ-2,5-ジメトキシ安息香酸(144mg)を用いて、実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物(160mg)を得た(表32参照)。

【0251】実施例96 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド

【0252】a) 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸

パニリン(16.815g)及び酢酸(50ml)の混合液に濃硝酸(5.04ml)の酢酸(20ml)溶液を5℃にて滴下し、室温まで徐々に温度を上げて1.5時間攪拌した。反応溶液に水(300ml)を加え、さらに0.5時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンで洗浄、乾燥して粗生成物を得た。得られた固体を酢酸エチル及びヘキサンにて再結晶して表題化合物(9.272g)を得た。この化合物をそのまま次の反応に用い、次の段階で構造決定した。

【0253】b) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸

実施例96のa)で得られた4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸を用いて実施例1のa)と同様にしてジベンジル化を行った。その後、常法に従い加水分解を行い表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 4.02 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33 - 7.49 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0254】c) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド

実施例96のb)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸(191mg)を用いて実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物(260mg)を得た(表32参照)。

【0255】実施例97 3-シクロペンチルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

【0256】a) 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド

イソパニリン酸(30.43g)、酢酸(100ml)及び濃硫酸(1滴)の混合液を5℃に冷却し、発煙硝酸(10.1ml)の酢酸(50ml)溶液を30分かけて滴下した。5℃から室温に徐々に温度を上げて、1時間攪拌した。反応液に水(150ml)を加え、さらに1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、乾燥し表題化合物を1:1の混合物(2

9.23g)として得た。この混合物は精製することなくそのまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 4.03 (1/2*3H, s), 4.07 (1/2*3H, s), 6.22 (1/2*1H, br), 7.12 (1/2*1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1/2*1H, s), 7.48 (1/2*1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1/2*1H, s), 8.77 (1/2*1H, br), 10.08 (1/2*1H, s), 10.41 (1/2*1H, s).

【0257】b) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド

実施例97のa)で得られた3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド及び5-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(8.367g)、炭酸カリウム(6.634g)及びDMF(40ml)の混合液にシクロペンチルプロマイド(7.154g)を加え、90℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチル、ヘキサン1:1の混合液で抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(4.23g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.53 - 1.92 (8H, m), 3.99 (3H, s), 5.05 - 5.13 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.78 (1H, s).

【0258】c) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸

実施例97のb)で得られた3-シクロオキシ-4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(5.546g)を用いて、実施例93のd)と同様にして酸化を行い、表題化合物(4.991mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.49 - 1.91 (8H, m), 3.97 (3H, s), 5.04 - 5.13 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0259】d) 3-シクロペンチルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

実施例97のc)で得られた3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(2.493g)を用いて実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い表題化合物(3.035g)を得た(表33参照)。

【0260】実施例98 8-シクロペンチルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

【0261】a) 2-アミノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ安息香酸 (4-エトキシカルボニルフェニル)アミド

実施例97で得られた3-シクロペンチルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-4-メトキシ-2-ニトロベンズアミド(2.819g)を常法を用いて水素添加して表題化合物(1.930g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 - 1.93 (8H, m), 3.88 (3H, s), 4.37 (2H, q, J

= 7.1 Hz), 4.85 - 4.94 (1H, m), 5.77 (2H, br), 6.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.64 (2H, brd, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.04 (2H, brd, J = 8.8 Hz),

【0262】b) 8-シクロペンチルオキシ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例98のa)で得られた2-アミノ-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ安息香酸(4-エトキシカルボニルフェニル)アミド(616mg)、アセチルアセトン(308ml)のエタノール(15ml)混合液に濃塩酸を1滴加え、2時間環流した。反応液を減圧濃縮後、エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物(593mg)を得た(表33参照)。

【0263】実施例99 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0264】a) 4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル

実施例96のa)と同様にして得られた4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸(9.272g)、メタノール(150ml)及びトルエン(50ml)の混合液に濃硫酸(3m)を加え、モレキュラーシーブス3Aで脱水しながら、16時間環流した。反応液を冷却し室温にて2時間攪拌した。析出してきた結晶を濾取し、ヘキサンにて洗浄、乾燥後表題化合物(7.172g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.95 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.77 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 11.05 (1H, br).

【0265】b) 3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸メチルエステル

実施例99のa)で得られた4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル(7.172g)、パラジウム炭素(700mg)、エタノール(40ml)及びジオキサン(40ml)の混合液を3気圧下水素添加した。パラジウム炭素を濾別した後、反応液を減圧濃縮し、表題化合物(6.144g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.8Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0266】c) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

実施例99のb)で得られた3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸メチルエステル(592mg)、3,4-ジメトキシ安息香酸(601mg)、ポリホスホン酸エステル(5.186g)及びクロロホルム(20ml)の混合液を5時間環流した。反応液を水(100ml)に注ぎクロロホルムにて抽出し、有機層を重曹水及び食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルカラム

で精製して表題化合物(515mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.10 (3H, s), 4.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 1.3 Hz).

【0267】d) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸

実施例99のc)で得られた2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(415mg)及びエタノール(1.2ml)の混合液に2N水酸化ナトリウム(1.2ml)を加え、2時間環流した。反応液に水(50ml)を加えた後、冷却し、塩酸でpH3に調整した。析出した結晶を濾取して、水及びヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物(370mg)を得た。この化合物は次の反応にそのまま用いた。

【0268】e) 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例99のd)で得られた2-(3,4-ジメトキシフェニル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸(370mg)、4-ベンジルオキシアニリン(269mg)、DMA P(13mg)のクロロホルム(20ml)混合液にEDC(259mg)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムで精製して表題化合物(315mg)を得た(表33参照)。

【0269】実施例100、101

実施例99と同様にして実施例100及び101の化合物を得た。結果を表34に示した。

実施例100 7-メトキシ-2-フェニル-ベンゾオキサゾール-5-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例101 2-(3,4-ジメトキシベンジル)-7-メトキシベンゾオキサゾール-5-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0270】実施例102 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

【0271】a) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド

既知の方法(J. Heterocyclic Chem., 1805, 1986)により得られた4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(3.943g)、炭酸カリウム(8.293g)及びDMF(20ml)の混合液にベンジルブロマイド(4.105g)を加え、90℃にて1.5時間攪拌した。反応液を水(150ml)に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水にて洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、粗生成物を得た。エタノールで再結晶して表題化合物(5.056g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.98 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.33 - 7.46 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.80 (1H, s).

【0272】b) 4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸

実施例102のa)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(70.90g)、2-メチル-2-ブテン(78.5ml)のtert-ブタノール(325ml)混合液に、NaClO₂、NaH₂PO₄(38.51g)の水溶液(250ml)を滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応液からtert-ブタノールを減圧溜去した後、水(1l)を加え、塩酸にてpH2に調整した。析出した結晶を濾取し、水にて洗浄後乾燥し表題化合物(69.0g)を得た。

¹H-NMR (MeOH-d₄, 300MHz); 3.89 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.34 - 7.52 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz).

【0273】c) 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド

実施例102のb)で得られた4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-ニトロ安息香酸(2.00g)、4-ベンジルオキシアニリン(1.60g)及びDMAP(160mg)のクロロホルム(33ml)混合液にEDC(1.50g)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え析出した固体を濾取した。乾燥後、酢酸エチルで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取し表題化合物(2.054g)を得た(表34参照)。

【0274】実施例103 2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例102で得られた4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド(612mg)及び亜鉛粉末(390mg)にエタノール(15ml)及び1,4-ジオキサン(10ml)を加え環流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(1.0ml)を一度に加え、さらに2時間環流した。固形物を熱時濾過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。クロロホルム、エタノールで再結晶して表題化合物(370mg)を得た(表35参照)。

【0275】実施例104 2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例103と同様にして得られた2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(3-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミドを用いて、常法によりアセチル化することにより表題化合物を得た(表35参照)。

【0276】実施例105 2-アセチルアミノ-4-ベンジルオキシ-N-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド

実施例104と同様にして表題化合物を得た。結果を表35に示した。

【0277】実施例106 4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(エトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシベンズアミド

実施例103で得られた2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(104mg)、トリエチルアミン(35ml)及びクロロホルム(2ml)の混合液にクロロ炭酸エチル(75ml)を加え、室温にて5.5時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(113mg)を得た(表36参照)。

【0278】実施例107 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド

【0279】a) 3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド

既知の方法(J. Heterocyclic Chem., 1805, 1986)により得られた4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドを用いて、常法に従いメチル化を行い、表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃-d₆, 300MHz); 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.81 (1H, s).

【0280】b) 3,4-ジメトキシ-2-ニトロ安息香酸

実施例107のa)で得られた3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドを用いて、実施例102のb)と同様にして酸化を行い、表題化合物を得た。

¹H-NMR (MeOH-d₄, 300MHz); 3.86 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.82 (1H, br), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz); 7.82 (1H, d, J = 8.8 Hz).

【0281】c) N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド

実施例107のb)で得られた3,4-ジメトキシ-2-ニトロ安息香酸を用いて、実施例102のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物を得た(表36参照)。

【0282】実施例108 2-アミノ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3,4-ジメトキシベンズアミド

実施例107で得られたN-(4-ベンジルオキシフェニル)-3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミドを用いて、実施例103と同様にして、表題化合物を得た(表36参照)。

【0283】実施例109～111

実施例108と同様にして実施例109から111の化合物を得た。結果を表37参照に示した。

実施例109 2-アミノ-N-(4-エトキシカルボニルフェニル)-3,4-ジメトキシベンズアミド

実施例110 2-アミノ-3,4-ジメトキシ-N-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)ベンズアミド

実施例111 2-アミノ-3,4-ジメトキシ-N-[2-メトキシ-4-{N-(4-ベンジルオキシ)フェニルカルバモイル}フェニル]ベンズアミド

【0284】実施例112 3,4-ジメトキシ-N-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-2-ニトロベンズアミド

実施例107と同様にして、表題化合物を得た。結果を表37参照に示した。

【0285】実施例113 7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例103で得られた2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(1.440g)及びアセチルアセトン(650ml)のエタノール混合液に濃塩酸を1滴加え、2時間環流した。反応液を減圧濃縮後エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物(1.023g)を得た(表38参照)。

【0286】実施例114 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例113で得られた7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オンを常法に従い水素添加し、表題化合物を得た(表38参照)。

【0287】実施例115から128

実施例113又は114と同様にして実施例115から128の化合物を得た。結果を表39から43に示した。

実施例115 7-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例116 7-ヒドロキシ-8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例117 7-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例118 7-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例119 7-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾ

リン-4-オン

実施例120 7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例121 7-ベンジルオキシ-3-(3-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例122 7-ベンジルオキシ-3-(2-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例123 7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例124 7-ベンジルオキシ-3-(3-ベンジルオキシフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例125 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-7,8-ジメトキシ-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例126 7,8-ジメトキシ-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例127 7,8-ジメトキシ-3-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

実施例128 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(7,8-ジメトキシ-2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド

【0288】実施例129 7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン

実施例103で得られた2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(139mg)、DMFジメチルアセタール(50ml)のDMF(2ml)混合液を100℃にて2.5時間環流した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル及びヘキサンで再結晶し表題化合物(101mg)を得た(表43参照)。

【0289】実施例130、131

実施例129と同様にして実施例130及び131の化合物を得た。結果を表44に示した。

実施例130 7,8-ジメトキシ-3-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-3H-キナゾリン-4-オン

実施例131 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(7,8-ジメトキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズ

アミド

【0290】実施例132 7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例103で得られた2-アミノ-4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシベンズアミド(1.535g)、トリオスゲン(371mg)の1, 4-ジオキサン(30ml)混合液を60℃にて1時間攪拌した。メタノール(10ml)を加えさらに0.5時間環流した。トルエンを加えた後減圧濃縮し粗生成物を得た。エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取し表題化合物(1.962g)を得た(表44参照)。

【0291】実施例133~139

実施例132と同様にして実施例133から139の化合物を得た。結果を表45から47に示した。

実施例133 3-(4-ベンジルオキシフェニル)-7, 8-ジメトキシ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例134 7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-6-ニトロ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例135 7-ベンジルオキシ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-8-メトキシ-5-ニトロ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例136 7, 8-ジメトキシ-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例137 8-シクロペンチルオキシ-3-(4-エトキシカルボニルフェニル)-7-メトキシ-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例138 7, 8-ジメトキシ-3-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-(1H, 3H)-キナゾリン-2, 4-ジオン

実施例139 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(7, 8-ジメトキシ-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド

【0292】実施例140 8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2, 5-ジオン

【0293】a) [(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-(4-ベンジルオキシフェニル)アミノ]酢酸 エチルエステル

実施例102で得られた4-ベンジルオキシ-N-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-メトキシ-2-ニトロベンズアミド(463mg)、プロモ酢酸エチル(222ml)のTHF混合液にtert-ブトキシカリウム(224mg)を加え室温にて4時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水にて洗浄

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(535mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.36(3H, t, J = 5.1Hz), 4.00(3H, s), 4.30(2H, d, J = 7.1Hz), 4.55(2H, s), 5.05(2H, s), 5.12(2H, s), 6.81(2H, s), 6.89(2H, d, J = 8.9Hz), 7.30-7.47(12H, m).

【0294】b) [(2-アミノ-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンゾイル)-(4-ベンジルオキシフェニル)アミノ]酢酸 エチルエステル

実施例140のa)で得られた[(4-ベンジルオキシ-3-メトキシ-2-ニトロベンゾイル)-(4-ベンジルオキシフェニル)アミノ]酢酸 エチルエステル(470mg)及び亜鉛粉末(270mg)にエタノール(10ml)を加え環流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(1.0ml)を一度に加え、さらに2時間環流した。固形物を熱時濾過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(356mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.29(3H, t, J = 7.1Hz), 3.79(2H, s), 4.15(2H, q, J = 14.1Hz), 4.51(2H, s), 4.99(2H, s), 5.00(2H, s), 6.00(1H, d, J = 8.7Hz), 6.56(2H, d, J = 8.7Hz), 6.81(2H, d, J = 8.7Hz), 7.06(2H, d, J = 8.7Hz), 7.27-7.41(10H, m).

【0295】c) 8-ベンジルオキシ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2, 5-ジオン

実施例140のb)で得られた[(2-アミノ-4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンゾイル)-(4-ベンジルオキシフェニル)アミノ]酢酸 エチルエステル(276mg)及びp-トルエンスルホン酸(5mg)のトルエン(10ml)混合液を0.5時間環流した。反応液を減圧濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(232mg)を得た(表47参照)。

【0296】実施例141、142

実施例140と同様にして実施例141及び142の化合物を得た。結果を表47及び48に示した。

実施例141 8-ベンジルオキシ-4-(3-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2, 5-ジオン

実施例142 4-(4-ベンジルオキシフェニル)-9-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピン-2, 5-ジオン

【0297】実施例143 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0298】a) 3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸

メチルエステル

3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(61.1g)、メタノール(250ml)及びトルエン(250ml)の混合液に濃硫酸(15ml)を加え、モレキュラーシーブス3Aで脱水しながら、16時間環流した。反応液からメタノールを減圧溜去した後、水(600ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、表題化合物(59.4g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.97 (3H, s), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.7 Hz).

【0299】b) 3-エトキシカルボニルメチルオキシ-4-ニトロ安息香酸 メチルエステル

実施例143のa)で得られた3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸 メチルエステル(59.7g)、プロモ酢酸エチル(38.6ml)及び炭酸カリウム(41.9g)のDMF(300ml)混合液を室温にて16時間攪拌した。反応液中の不溶物を濾別し、減圧下にてDMFを溜去した後、0.5N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。粗結晶をエタノールで洗浄して表題化合物(82.8g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 4.28 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.83 (2H, s), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz).

【0300】c) 3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例143のb)で得られた3-エトキシカルボニルメチルオキシ-4-ニトロ安息香酸 メチルエステル(14.490g)、パラジウム炭素(1.0g)、エタノール(200ml)及びジオキサン(50ml)の混合液を常圧下水素添加した。パラジウム炭素を濾別した後、反応液を減圧濃縮した。残渣にp-TsOH(100mg)、トルエン(100ml)及びジオキサン(500ml)を加え、3時間環流した。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取しトルエンで洗浄後乾燥し、表題化合物(9.258g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.81 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.43 (1H, brs), 7.58 (1H, dd, J = 6.3, 1.1 Hz), 11.03 (1H, brs).

【0301】d) 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例143のc)で得られた3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル(3.030g)、ベンジルプロマイド(3.002g)及び炭酸カリウム(3.027g)のDMF(30ml)混合液を80℃にて2時間加熱攪拌した。反応液に水(150ml)とヘキサン(30ml)を加え室温にて1時間激しく攪拌した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサンで洗浄後乾燥

し、表題化合物(3.942g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.87 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.37 (5H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8 and 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0302】e) 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸

実施例143のd)で得られた4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル(3.942g)、エタノール、(20ml)の混合液に2N水酸化ナトリウム(13ml)を加え、1時間環流した。反応液に水(150ml)を加えた後、塩酸にてpH3に調製した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサンで洗浄、乾燥後表題化合物(3.788g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 4.79 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 - 7.38 (5H, m), 7.67 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.7 Hz).

【0303】f) 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 4-ベンジルオキシフェニルアミド

実施例143のe)で得られた4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸(259mg)、4-ベンジルオキシアニミン(200mg)及びDMAP(5mg)のクロロホルム(5mg)混合液にEDC(210mg)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え攪拌し析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物(319mg)を得た(表48参照)。

【0304】実施例144~179

実施例143と同様にして、実施例144から179の化合物を得た。結果を表48から60に示した。

実施例144 4-(3-フルオロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例145 4-(4-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例146 4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例147 4-(4-シアノベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例148 4-(3-シアノベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例149 4-(4-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例150 4-(3-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例151 4-(2-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例152 4-(2-フルオロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例153 4-(2-シアノベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

【0305】実施例154 4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例155 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シクロヘキシルメトキシフェニル) アミド

実施例156 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-イソプロトキシフェニル) アミド

実施例157 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(2-フェニルエチル) フェニル] アミド

実施例158 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-エトキシフェニル) アミド

実施例159 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-モルフォリノフェニル) アミド

実施例160 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-プロポキシフェニル) アミド

実施例161 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カル

ボン酸 (1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミド
実施例162 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-フェノキシフェニル) アミド

実施例163 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-フェニルアミノフェニル) アミド

【0306】実施例164 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 4-(2-カルボキシ-(E)-エテニル) フェニルアミド

実施例165 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-カルボキシフェニル) アミド

実施例166 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(2-カルボキシエチル) フェニル] アミド

実施例167 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-2-イルスルファモイル) フェニル] アミド

実施例168 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シアノメチルフェニル) アミド

実施例169 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルフェニル) アミド

実施例170 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-シアノフェニル) アミド

実施例171 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-2-イルメトキシ) フェニル] アミド

実施例172 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 [4-(ピリジン-3-イルメトキシ) フェニル] アミド

実施例173 ヨウ化 3-[4-(4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボキサミド) フェノキシメチル]-1-メチルピリジニウム

【0307】実施例174 ヨウ化 2-[4-(4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボキサミド) フェノキシメチル]-1-メチルピリジニウム

実施例175 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ヒドロキシフェニル) アミド

実施例176 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンゾイルメトキシフェニル) アミド

実施例177 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ホルリノエトキシフェニル) アミド

実施例178 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド

実施例179 4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

【0308】実施例180 7-メトキシカルボニル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例143のc) で得られた3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 メチルエステル(3.838g)、2-ニトロベンジルブロマイド(5.203g)及び炭酸カリウム(3.841g)のDMF(50ml)混合液を80℃にて2時間加熱撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物を酢酸エチル及びヘキサンで1時間加熱撹拌し冷却後析出した固体を濾取し表題化合物(6.330g)を得た(表60参照)。

【0309】実施例181、182

実施例180と同様にして、実施例181及び182の化合物を得た。結果を表61に示した。

実施例181 4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-7-メトキシカルボニル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例182 7-メトキシカルボニル-4-(4-メトキシカルボニル-3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0310】実施例183 7-カルバモイル-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

【0311】a) 4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸

実施例180と同様な方法で得られた7-メトキシカルボニル-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン(482mg)、炭酸カリウム(1.168g)、メタノール(12ml)及び水(6ml)の混合液を3時間環流した。反応液に水(70ml)を加えた後、濃塩酸でpH2~3に調製した。析出した結晶を濾過し、水及びヘキサンで洗

浄後乾燥し表題化合物(406mg)を得た。この化合物は、次反応により構造決定された。

【0312】b) 7-カルバモイル-4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例183のa) で得られた4-(2-メトキシ-5-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸(328mg)及びTHF(10ml)の混合液にカルボジイミダゾール(324mg)を加え室温にて2時間撹拌した。28%のアンモニア水(10ml)に上記反応液を10分間かけて滴下した。反応液をさらに室温で1時間撹拌した後水(100ml)を加え0℃に冷却し撹拌した。析出した結晶を濾過し、水及びヘキサンで洗浄後乾燥し表題化合物(406mg)を得た(表61参照)。

【0313】実施例184~186

実施例183と同様にして、実施例184から186の化合物を得た。結果を表62に示した。

実施例184 7-カルバモイル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例185 7-メチルカルバモイル-4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン

実施例186 4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ジメチルアミド

【0314】実施例187 4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ヒドロキシアミド

実施例183のa)と同様な方法で得られた4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸(492mg)及びTHF(10ml)の混合液にカルボジイミダゾール(486mg)を加え室温にて2時間撹拌した。N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(732mg)、トリエチルアミン(911mg)及びTHF(10ml)の混合液に上記反応液を10分間かけて滴下した。反応液をさらに室温で2.5時間撹拌した後、水(100ml)を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物(302mg)を得た(表63参照)。

【0315】実施例188、189

実施例187と同様にして、実施例188及び189の化合物を得た。結果を表63に示した。

実施例188 4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 ヒドロキシメチルアミド

実施例189 4-(3-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 メトキシメチルアミド

【0316】実施例190 4-ベンジル-5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0317】a) 5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例143のc)で得られた3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 メチルエステル(103mg)、酢酸ナトリウム(123mg)及び酢酸(1ml)の混合液に臭素(31ml)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた固体は精製することなくそのまま全量次の反応に用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.82 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.58 (1H, s).

【0318】b) 4-ベンジル-5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例190のa)で得られた粗生成物を常法に従いベンジル化を行い、表題化合物(103mg)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 3.88 (3H, s), 4.58 (2H, s), 5.59 (2H, s), 7.07-7.23 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0319】c) 4-ベンジル-5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸

実施例190のb)で得られた4-ベンジル-5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 メチルエステルを常法に従い、加水分解を行い表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 4.60 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.08-7.26 (5H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0320】d) 4-ベンジル-5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例190のc)で得られた4-ベンジル-5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1,4]オキサジン-7-カルボン酸を実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物を得た(表64参照)。

【0321】実施例191 4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0322】a) 3-エトキシカルボニルメチルオキシ-4-ニトロ安息香酸 エトキシカルボニルメチルエステル

3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(2.00g)、炭酸カリウム(3.45g)及びDMF(20ml)の混合液にブロモ酢酸エチル(2.77ml)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し表題化合物の粗成生物(3.898g)を得た。

¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.84 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 1.5 and 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【0323】b) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル

実施例191のa)で得られた3-エトキシカルボニルメチルオキシ-4-ニトロ安息香酸 エトキシカルボニルメチルエステル(3.863g)、パラジウム炭素(200mg)、エタノール(30ml)及びジオキサン(10ml)の混合液を常圧下水素添加した。パラジウム炭素を濾別した後、反応液を減圧濃縮した。残渣にp-TsOH(100ml)、トルエン(20ml)及びジオキサン(20ml)を加え、3時間還流した。反応液を冷却後、析出した結晶を濾取しトルエンで洗浄後、乾燥し表題化合物(2.482g)を得た。¹H-NMR (CDC13, 300MHz); 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.67 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68-7.76 (2H, m), 8.78 (1H, s).

【0324】c) 5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル

実施例191のb)で得られた3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル(1.00g)、酢酸ナトリウム(1.20g)、酢酸(10ml)及びジオキサン(20ml)の混合液に臭素(0.5ml)を加え、室温にて10日間攪拌した。反応液を重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた固体を酢酸エチル及びヘキサンで再結晶し表題化合物(596mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.69 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.48 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.63 (1H, s).

【0325】d) 5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例191のc)で得られた5-ブロモ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル(594mg)、ナトリウムメトキシド(1.0g)、メタノール(10ml)及びDMF(10ml)の混合液にヨウ化銅(200mg)を加え、5時間環流した。反応液を1N塩酸に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後減圧濃縮した。得られた粗生成物にp-トルエンスルホン酸(10mg)とトルエン(50ml)を加え3時間環流した。反応液を減圧濃縮して生成物を得た。この化合物は精製することなく次の反応に全量用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s); 4.63 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.51 (1H, s)。

【0326】e) 4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例191のd)で得られた5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル全量を実施例143のe)と同様にしてベンジル化を行い、表題化合物(433mg)を得た。¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.76 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.07-7.36 (7H, m), 13.00 (1H, br)。

【0327】f) 4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸

実施例191のe)で得られた4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステルを実施例143のf)と同様にして加水分解を行い、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.76 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.07-7.36 (7H, m), 13.00 (1H, br)。

【0328】g) 4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例191のf)で得られた4-ベンジル-5-メトキシ-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸を実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物を得た(表64参照)。

【0329】実施例192 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0330】a) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸
実施例143のd)で得られた4-ベンジル-3-オキ

ソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 メチルエステル(1.036g)、炭酸カリウム(1.382g)、メタノール(10ml)及び水(10ml)の混合液を3時間環流した。反応液に水(50ml)を加えた後、塩酸でpH3に調整した。析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物(876mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 4.62 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 11.02 (1H, s), 12.76 (1H, br)。

【0331】b) 3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例192のa)で得られた3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸(876mg)、4-ベンジルオキシアニリン(1.084g)及びDMA-P(66mg)のクロロホルム(30ml)混合液にEDC(1.043g)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、2時間加熱環流した。反応液に水(100ml)及び酢酸エチル(50ml)を加え攪拌し析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後固体を濾取して表題化合物(833mg)を得た(表64参照)。

【0332】実施例193 4-(2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例192で得られた3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 4-ベンジルオキシフェニルアミド(876mg)、2-ニトロベンジルブロマイド(778mg)、炭酸カリウム(622mg)のDMF(10ml)混合液を80℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物を酢酸エチル及びヘキサンで1時間加熱攪拌し冷却後析出した固体を濾取し表題化合物(427mg)を得た(表65参照)。

【0333】実施例194~205

実施例193と同様にして、実施例194から205の化合物を得た。結果を表6.5から6.9に示した。

実施例194 3-オキソ-4-(3-ピコリル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例195 4-フェネチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例196 3-オキソ-4-(2-ピコリル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例197 3-オキソ-4-(4-ピコリル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例198 4-(3,4-ジメトキシ-2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例199 4-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例200 4-[4-(N,N-ジメチルアミノ)ブチル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例201 4-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル]-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例202 4-(エトキシカルボニルメチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例203 4-(カルボキシメチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例204 4-(6-クロロピリジン-3-イルメチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例205 3-オキソ-4-フェネチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル)アミド

【0334】実施例206 6,12-ジヒドロ-5-オキサ-7,12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例193で得られた4-(2-ニトロベンジル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジンを7-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド(150mg)及び亜鉛粉末(96mg)にエタノール(10ml)及びジオキサソ(10ml)を加え環流した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(2.0ml)を一度に加え、さらに1時間環流した。固形物を熱時濾過した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して粗生成物を得た。この化合物は単離、精製することなく次の反応に用いた。上記粗生成物に酢酸(5ml)を加え、100℃にて

1時間加熱撹拌した。反応液に水(50ml)を加え撹拌し、析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで1時間加熱撹拌し、冷却後固体を濾取して表題化合物(82mg)を得た(表69参照)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 4.74 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.10 - 7.47 (9H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.67 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 10.03 (1H, br).

【0335】実施例207、208

実施例206と同様にして、実施例207及び208の化合物を得た。結果を表69から70に示した。

実施例207 8,9-ジメトキシ-6,12-ジヒドロ-5-オキサ-7,12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

実施例208 8,9-ジメトキシ-6,12-ジヒドロ-5-オキサ-7,12a-ジアザベンゾ[a]アントラセン-3-カルボン酸 4-(4-ピコリルオキシ)フェニルアミド

【0336】実施例209 3-ベンジル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸(4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0337】a) 3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸ベンジルエステル

3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸(1.831g)、ベンジルブロマイド(1.881g)及び炭酸水素カリウム(1.189g)のDMF(10ml)混合液を80℃にて2時間加熱撹拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水、水及び食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。析出した結晶をヘキサンで洗浄、乾燥後、ベンジルエステルの粗生成物を得た。この化合物は単離、精製することなくそのまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 5.38 (2H, s), 7.33 - 7.47 (5H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.8, 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.48 (1H, br).

【0338】b) 4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸ベンジルエステル

実施例209のa)で得られた粗生成物全量と水(50ml)、エタノール(40ml)の混合液にNa₂SO₄(5.630g)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応液からエタノールを減圧溜去した後、水に注ぎ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(892mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 4.28 (2H, br), 5.31 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 - 7.45 (5H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0339】c) 2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 ベンジルエステル
実施例209のb) で得られた4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸 ベンジルエステル(1.831g)のTHF(10ml)溶液にカルボニルジイミダゾール(324mg)を加え1.5時間環流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。この化合物は単離、精製することなくそのまま次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 - 7.48 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz).

【0340】d) 3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 ベンジルエステル

実施例209のc) で得られた粗成生物全量、ベンジルブロマイド(328mg)及び炭酸カリウム (332mg)のDMF(10ml)混合液を室温にて2時間攪拌した。反応液に水(150ml)とヘキサン(30ml)を加え室温にて1時間激しく攪拌した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物(378mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 5.03 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 - 7.45 (10H, m), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 1.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.6 Hz).

【0341】e) 3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸

実施例209のd) で得られた3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 ベンジルエステル(378mg)、パラジウム炭素(38mg)、エタノール(10ml)及びジオキサン(20ml)の混合液を常圧下水素添加した。パラジウム炭素を濾別した後、反応液を減圧濃縮し表題化合物(318mg)を得た。この化合物は、次反応で構造決定された。

【0342】f) 3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例209のe) で得られた3-ベンジル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸(269mg)、4-ベンジルオキシアニリン(200mg)及びDMAP(5mg)のクロロホルム(5mg)混合液にEDC(210mg)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え攪拌し析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物(358mg)を得た(表70参照)。

【0343】実施例210 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド

【0344】a) 4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

実施例143のa) で得られた3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸メチルエステル(250ml)、パラジウム炭素(250ml)、エタノール(300ml)及びジオキサン(100ml)の混合液を常圧下水素添加した。パラジウム炭素を濾別した後反応液を減圧濃縮し、表題化合物(19.35g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.71 (3H, s), 5.36 (2H, br), 6.57 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 - 7.26 (2H, m), 9.36 (1H, brs).

【0345】b) 2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸メチルエステル

実施例210のa) で得られた4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル(3.343g)のTHF(40ml)溶液にカルボニルジイミダゾール(3.892g)を加え1.5時間環流した。反応液を水(150ml)に注ぎ、激しく攪拌した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサンで洗浄した。乾燥後、表題化合物(2.982g)を得た。この化合物は、次反応で構造決定された。

【0346】c) 3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸メチルエステル

実施例210のb) で得られた2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸メチルエステル(579mg)、2-ニトロベンジルブロマイド(778mg)及び炭酸カリウム(622mg)のDMF(10ml)混合液を室温にて2時間攪拌した。反応液に水(150ml)とヘキサン(30ml)を加え室温にて1時間激しく攪拌した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物(1.320g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.93 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.88 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, brd, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, dt, J = 1.6, 7.8 Hz), 7.60 (1H, dt, J = 1.6, 7.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz).

【0347】d) 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン

実施例210のc) で得られた3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール-6-カルボン酸メチルエステル(950mg)、パラジウム炭素(100mg)、エタノール(10ml)及びジオキサン(40ml)の混合液を3気圧で水素添加した。パラジウム炭素を濾別した後、反応液を減圧濃縮し粗生成物(803mg)を得た。この化合物は精製することなくそのまま次の反応に用いた。上記化合物(688mg)に酢酸(10ml)を加え、100℃にて2時間加熱攪拌した。反応液に水(100ml)を加え0.5時間室温で攪拌した。析出した固体を濾取し

水で洗浄後乾燥し表題化合物(600mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.92 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.80 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 7.05 (1H, brt, 7.3 Hz), 7.12 (1H, brd, J = 6.8 Hz), 7.24 (1H, brt, J = 7.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56 (1H, br), 7.63 (1H, br), 7.69 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz).

【0348】e) 3-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン

実施例210のd)で得られた3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン(630mg)、炭酸カリウム(40ml)及びDMF(40ml)の混合液にヨードメタン(40ml)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出した結晶を乾燥し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(395mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.74 (2H, br), 6.72 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 6.97 (1H, dt, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.04 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 7.13 - 7.24 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.70 (1H, dd, 8.0, 1.8 Hz).

【0349】f) 3-(2-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン

実施例210のe)で得られた3-(2-メトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン(312mg)及びエタノール(630mg)の混合液に2N水酸化ナトリウム(630mg)を加え、1.5時間環流した。反応液に水(50ml)を加えた後、塩酸でpH3に調製した。析出した結晶を濾取し、水及びヘキサンで洗浄、乾燥し表題化合物(237mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 3.84 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.90 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (0.5H, d, J = 1.5 Hz), 7.59 (1.5H, brs), 9.49 (1H, s), 13.03 (1H, br).

【0350】g) N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド実施例210のf)で得られた3-(2-カルボキシ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1, 4-ジヒドロ-2H-キナゾリン(237mg)、4-ベンジルオキシアニリン(189mg)、DMAP(10mg)のクロロホルム(10ml)混合液にEDC(182mg)を加え、室温にて0.5時間攪拌した後、1時間加熱環流した。反応液を減圧濃縮した後、

水を加え攪拌し析出した固体を濾取した。乾燥後、エタノールで1時間加熱攪拌し、冷却後結晶を濾取して表題化合物(305mg)を得た(表70参照)。

【0351】実施例211 N-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(6, 7-ジメトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド

実施例210と同様にして標準化合物を得た。結果を表70に示した。

【0352】実施例212 4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル)アミド

【0353】a) 6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル

実施例191のb)と同様な方法で得られた3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル(280mg)、無水酢酸(2ml)及び濃硫酸(一滴)の混合液を-60℃に冷却し、発煙硝酸(50μl)を加えた。-50℃から-30℃に徐々に温度を上げて、1時間攪拌した。反応液を重曹水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し表題化合物の純度薬50%の粗生成物を得た。この化合物は精製を行わずに全量を次の反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.67 (2H, s), 4.83 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 - 7.76 (2H, m), 8.78 (1H, s).

【0354】b) 4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル

実施例212のa)で得られた粗生成物全量、炭酸カリウム(270mg)及びDMF(5ml)の混合液にベンジルブロマイド(160μl)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を1N塩酸に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を重曹水及び食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(265g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.80 (2H, s), 4.87 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.44 - 7.82 (6H, m), 7.58 (1H, s).

【0355】c) 4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-7-カルボン酸

実施例212のb)で得られた4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステルを用いて、実施例143のf)と同様にして、加水分解を行って、表題化合物を得た。
1H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 5.00 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.23 - 7.39 (5H, m), 7.36 (1H, s), 7.62 (1H, s), 13.74 (1H, br).

【0356】d) 4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジロキシフェニル) アミド

実施例212のc)で得られた4-ベンジル-6-ニトロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1, 4] オキサジン-7-カルボン酸を用いて、実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い表題化合物を得た(表71参照)。

【0357】実施例213. 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジロキシフェニル) アミド

【0358】a) 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1, 4] オキサジン-7-カルボン酸エトキシカルボニルメチルエステル

実施例191のb)で得られた3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル(558mg)及びTHF(4ml)の混合液にボランTHF錯体(7.4ml)を0℃にて加え、室温にて24時間攪拌した。1N塩酸にて反応を終了させた後、10分間室温で攪拌した。トリエチルアミンを加え、液性をアルカリ性にした後、さらに1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物(181mg)を得た。

1H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.45 - 3.51 (2H, m), 4.20 - 4.28 (4H, m), 4.77 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz).

【0359】b) 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸

実施例213のa)で得られた3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル(165mg)、メタノール(5ml)の混合液に2N水酸化カリウム(5ml)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え、pH 5~6に調整し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムで精製し表題化合物(136mg)を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.32 (2H, brs), 4.09 (2H, t, J = 4.5 Hz), 6.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.59 (1H, br), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4, 1.8 Hz), 12.11 (1H, br).

【0360】c) 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ

[1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジロキシフェニル) アミド

実施例213のb)で得られた3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸を用いて、実施例1のc)と同様にしてアミド縮合を行い、表題化合物を得た(表71参照)。

【0361】実施例214. 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 (4-ベンジロキシフェニル) アミド

【0362】a) 4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル

実施例191のa)で得られた3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステルを常法に従いベンジル化を行い、表題化合物を得た。

1H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.24 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.77 (2H, s), 4.79 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.37 (5H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0363】b) 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステル

実施例214のa)で得られた4-ベンジル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステルを実施例213のa)と同様にして還元反応を行い、表題化合物を得た。

1H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.48 (2H, brt, J = 4.5 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.26 (2H, brt, J = 4.5 Hz), 4.56 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 - 7.39 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz).

【0364】c) 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸

実施例214のb)で得られた4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸 エトキシカルボニルメチルエステルを実施例213のb)と同様にして加水分解を行い、表題化合物を得た。

1H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 3.50 (2H, brt, J = 4.4 Hz), 4.22 (2H, brt, J = 4.3 Hz), 4.60 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 - 7.38 (7H, m), 12.13 (1

H, br).

【0365】d) 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-2
H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例213のc) で得られた4-ベンジル-3, 4-
ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-7-カル
ボン酸を用いて、実施例1のc) と同様にしてアミド
縮合を行い、表題化合物を得た (表72参照)。

【0366】実施例215 3-ベンジル-4-オキシ
-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-
ベンジルオキシフェニル) アミド

【0367】a) 3H-キナゾリン-4-オン-7-カ
ルボン酸

2-アミノテレフタル酸(16.847g)、1, 3, 5-トリ
アジン(7.530g)及びピペリジン(11.878g)のエタノール
(200ml)混合液を16時間環流した。反応液を室温に戻
し、析出した結晶を濾取し、エタノール及びヘキサンで
洗浄した。得られた固体を乾燥し表題化合物(15.778g)
を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, d,
d, J = 8.1, 1.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.0
8 (1H, d, J = 4.1 Hz)。

【0368】b) 3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-
ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸ベンジルエステル
実施例215のa) で得られた3H-キナゾリン-4-
オン-7-カルボン酸(666mg)、炭酸カリウム(1.209
g)、DMF (30ml) の混合溶液にベンジルブロマイド(1.
796g)を加え、3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、
0.5時間室温にて攪拌した。析出した固体を濾取し
て、水及びヘキサンで洗浄し、乾燥後表題化合物(935m
g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz); 5.21 (2H, s), 5.42 (2H, s),
7.29 - 7.49 (10H, m), 8.14 (1H, s), 8.14 (1H, dd,
J = 8.3, 1.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (1
H, d, J = 1.3 Hz)。

【0369】c) 3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-
ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸

実施例215のb) で得られた3-ベンジル-4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 ベ
ンジルエステル(935mg)、エタノール(10ml)の混合液に
2N水酸化ナトリウム(2.5ml)を加え、1時間環流し
た。反応液を濃縮した後、水(100ml)を加え、塩酸にて
pH3に調製した。析出した結晶を濾取し水及びヘキサ
ンで洗浄、乾燥後、表題化合物(600mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz); 5.22 (2H, s), 7.26 - 7.41
(5H, m), 8.02 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.17 (1
H, d, J = 1.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.65
(1H, s), 13.49 (1H, br)。

【0370】d) 3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-
ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオ

キシフェニル) アミド

実施例215のc) で得られた3-ベンジル-4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸を用
いて、実施例1のc) と同様にしてアミノ縮合を行い、
表題化合物を得た (表72参照)。

【0371】実施例216~234

実施例215と同様にして実施例216~234の化
合物を得た。結果を表72から78に示した。

実施例216 4-オキソ-3- (2-ピコリル) -
3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-
ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例217 3- (4-メトキシベンジル) -4-オ
キソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例218 3- (3-メトキシベンジル) -4-オ
キソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例219 3- (2-メトキシベンジル) -4-オ
キソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例220 3- (3, 4-ジメトキシベンジル) -
4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボ
ン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例221 3- (2-ブロモベンジル) -4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例222 3- (ナフタレン-2-イルメチル) -
4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボ
ン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例223 3- (4-プロモベンジル) -4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例224 3- (2-ニトロベンジル) -4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例225 3- (3-ニトロベンジル) -4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

【0372】実施例226 3- (4-ニトロベンジ
ル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-
カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例227 4-オキソ-3- (3-ピコリル) -
3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-
ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例228 3- (3-シアノベンジル) -4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例229 3- (3-プロモベンジル) -4-オキ
ソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸
(4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例230 3-(2-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例231 3-(ナフタレン-1-イルメチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例232 3-(4-シアノベンジル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例233 3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド

実施例234 4-オキソ-3-フェネチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (trans-4-ベンジルオキシシクロヘキシル) アミド

【0373】実施例235 3-ベンジル-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

【0374】a) 4-メトキシカルボニル-3-ニトロ安息香酸

2-ニトロテレフタル酸 ジメチルエステル(5.0g)のメタノール(130ml)溶液に1N水酸化ナトリウム(20.28ml)を室温にて加え、20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、氷冷下、塩酸にてpH1.5に調製した。得られた粗結晶を水で洗浄後、乾燥し、表題化合物(3.55g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆; 300MHz); 3.88 (3H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 13.91 (1H, br).

【0375】b) 4-メトキシカルボニル-3-ニトロ安息香酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例235のa) で得られた4-メトキシカルボニル-3-ニトロ安息香酸(2.0g)、4-ベンジルオキシアニリン(2.12g)及びクロロホルム(20ml)の混合液にEDC(2.04g)及びDMA P(0.11g)を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応液を放冷後1N塩酸(100ml)に加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル、ヘキサン1:1混合液で結晶化させた後同溶媒で洗浄し、表題化合物(2.18g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆; 300MHz); 3.90 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.31-7.47 (5H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.4Hz), 8.03 (1H, d, J = 7.8Hz), 8.37 (1H, dd, J = 1.2, 8.1Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.2Hz), 10.51 (1H, s).

【0376】c) 4-カルボキシ-3-ニトロ安息香酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例235のb) で得られた4-メトキシカルボニル-3-ニトロ安息香酸(4-ベンジルオキシフェニル) アミド(1.0g)のメタノール(15ml)溶液に1N水酸化カリ

ウム溶液(30ml)を加え、95℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を氷冷下、塩酸にてpH1.5に調製した。得られた粗結晶を水で洗浄後乾燥し、表題化合物(678mg)を得た。この化合物は次の反応に用いて、構造決定された。

【0377】d) N1-ベンジル-N4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ニトロテレフタルアミド

実施例235のc) で得られた4-カルボキシ-3-ニトロ安息香酸(4-ベンジルオキシフェニル) アミド(2.0g)のクロロホルム(30ml)溶液に塩化チオニル(0.75ml)及び触媒量のDMFを加え、70℃にて3時間加熱攪拌した。反応液にキシレン(30ml)を加え、減圧濃縮した。得られた粘性液体のクロロホルム(60ml)溶液にTEA(0.97ml)、ベンジリアニリン(5.0g)及びDMA P(0.06g)を加え、室温にて0.5時間加熱攪拌した後、更に70℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、析出した結晶を濾取し、クロロホルムで洗浄した。得られた固体を乾燥し、表題化合物(2.1g)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆; 300MHz); 4.49 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.11 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.30-7.47 (10H, m), 7.71 (2H, d, 9.1Hz), 7.81 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, dd, J = 1.6, 7.9 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 9.36 (1H, t, J = 5.9 Hz).

【0378】e) 3-アミノ-4-(N-ベンジルカルバモイル)安息香酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例235のd) で得られたN1-ベンジル-N4-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-ニトロテレフタルアミド(964mg)、亜鉛粉末(654mg)、エタノール(60ml)及び1, 4-ジオキサン(60ml)の混合液を90℃にて加熱攪拌しているところへ飽和NH₄C1水溶液(15ml)を一度に加えた。90℃にて1時間加熱攪拌した後、熱濾過にて不溶物を除いた。濾液を濃縮し析出物を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を乾燥し、表題化合物(721mg)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆; 300MHz); 4.45 (1H, d, J = 6.0Hz), 5.08 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.97-7.06 (3H, m), 7.23-7.46 (11H, m), 7.63-7.68 (3H, m), 8.91 (1H, t, J = 5.9 Hz), 10.05 (1H, s).

【0379】f) 3-ベンジル-2-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボン酸 (4-ベンジルオキシフェニル) アミド

実施例235のe) で得られた3-アミノ-4-(N-ベンジルカルバモイル)安息香酸(4-ベンジルオキシフェニル) アミド(200mg)のエタノール(10ml)溶液にアセチルアセトン(136μl)及び濃塩酸(1滴)を加え、80℃にて12時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノールで洗浄した。これを更にクロロホルムに懸濁させ、室温にて0.5時間攪拌した後濾取した。得られた固体を乾燥し、表題化合物(85mg)を得た(表7.5参照)。

【0380】次に、本発明化合物の血管新生阻害作用について試験した。

試験例【I】 bFGF又はVEGF誘発HUVEC増殖に対する作用 (in vitro)

ヒト臍帯より分離したHuman Umbilical Endothelial Cell (HUVEC) を、96穴プレートに2000 cells/wellとなるように播き、10%FCSを含む培地中でbFGF又はVEGF (10ng/ml) 及び各種濃度の化合物存在下に4日間培養した。Balb/3T3繊維芽細胞も96穴プレートに2000 cells/wellとなるように播き、10%FCS及び各種濃度の化合物存在下4日間培養した。いずれの場合も、4日目にMTT法を用いて細胞増殖を評価した。結果を表80に示す。

【0381】試験例【II】 マウスエアーポーチ血管新生モデル (in vitro)

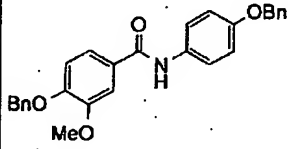
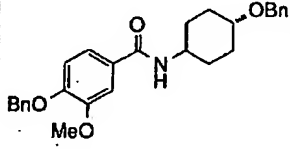
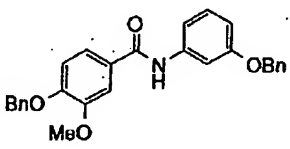
雌性Balb/cマウスの背部皮下に3mlの空気を注入し、エアーポーチを作成した。翌日、0.1%クロトン油を含むFreund Complete Adjuvant (FCA) の0.5mlをポーチ内に注入した。化合物は0.5%CMCに懸濁し、FCA注入1時間前

から7日目まで1日1回経口投与した。7日目にベントバルビタール麻酔下、マウスを40℃のホットプレート上に10分間保温し、40℃で保温しておいた10%カーミンレッドを含む5%ゼラチンを1ml/bodyにて尾静注した。動物は冷蔵後ポーチ内の浸出液を取り、肉芽組織を低温下に採取した。肉芽組織は湿重量を測定した後、56℃で一昼夜乾燥後再び乾燥重量を測定し、パバインPBSバッファー1ml中で56℃で一昼夜消化した。次に、消化した液に2N NaOH (2ml) を加え、振蕩後フィルターを通し、ろ液の吸光度を530nmにて測定した。この吸光度をもって肉芽組織内の血管量とし、乾燥重量で割った値を血管新生率として示した。結果を表81に示す。

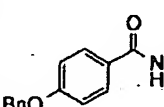
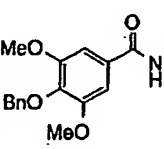
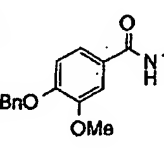
【0382】

【発明の効果】上記目的を達成するための研究の結果、発明者らは本発明の新規化合物が血管内皮細胞の増殖を選択的に抑制し、マウスエアーポーチモデルにおいて、肉芽中の新生血管の形成を経口投与で抑制することを見いだした。

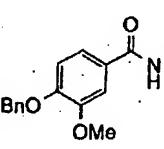
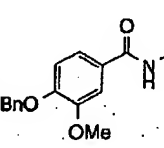
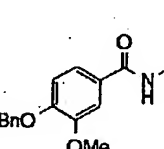
【表1】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|--|--|--|
| 1 |  | 198.1 - 198.6 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.85 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.22 Hz), 7.28 - 7.48 (m, 10H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.54 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.94 (1H, s). | | FAB+ 440(M+1)(100), 241(80), 174(38). | C ₂₈ H ₂₅ NO ₄ |
| 2 |  | 193.8 - 194.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 1.18 - 1.49 (4H, m), 1.77 - 1.95 (2H, m), 2.00 - 2.17 (2H, m), 3.22 - 3.43 (1H, m), 3.67 - 3.91 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 - 7.54 (11H, m), 8.02 (1H, d, J = 7.5 Hz). | 3452, 3297, 3033, 2940, 2860, 1626, 1601, 1582. | 446(M+1)(33), 338(10), 241(15), 169(100). | C ₂₈ H ₃₁ NO ₄ 理論値 C: 73.4% H: 7.01% N: 3.14% 分析値 C: 73.96% H: 7.03% N: 3.05% |
| 3 |  | 139.4 - 140.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.86 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.74 (1H, m), 7.15 - 7.28 (2H, m), 7.30 - 7.50 (10H, m), 7.51 - 7.59 (3H, m), 10.02 (1H, s). | | FAB+ 440(M+1)(55), 307(22), 289(15). | C ₂₈ H ₂₅ NO ₄ |

【表2】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|---|-------------|
| 4 |  | 223.9 - 224.2 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.09 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 - 7.46 (10H, m), 7.65 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.9 Hz), 9.95 (1H, s). | | FAB+ 410(M+1)(35), 319(5), 289(5). | C17H17NO3 |
| 5 |  | 147.5 - 148.7 | CDCl ₃ , 300MHz 3.88 (6H, s), 5.08 (4H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (2H, s), 7.28 - 7.54 (12H, m), 7.65 (1H, s). | | FAB+ 470(M+1)(100), 451(5), 379(10), 270(35), 181(20). | C29H27NO5 |
| 6 |  | 191.0 - 191.8 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.86 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.34 - 7.58 (12H, m), 7.69 (1H, dd, J = 7.0, 14.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.04 (1H, s). | | FAB+ 520(M+2)(40), 518(M)(45), 428(10). | C28H24BrNO4 |

【表 3】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|--|-------------|
| 7 |  | 187.5 - 187.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.84 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.33 - 7.57 (12H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.5, 8.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 2.5 Hz), 10.04 (1H, s). | | FAB+ 474(M+1)(25), 473(20), 460(5). | C28H24ClNO4 |
| 8 |  | 203.9 - 204.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.29 - 7.54 (11H, m), 7.53 - 7.60 (2H, m). | | FAB+ 470(M+1)(20), 380(10), 253(10), 241(40), 169(100). | C29H27NO5 |
| 9 |  | 172.9 - 173.4 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.76 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, s), 7.28 - 7.47 (H, m), 7.54 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 9.96 (1H, s). | | FAB+ 470(M+1)(0), 408(30), 241(100), 168(60). | C30H29NO6 |

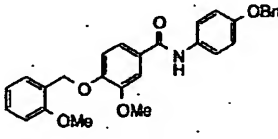
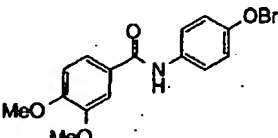
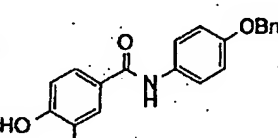
【表 4】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|--|------------|
| 10 | | 193.1 - 194.3 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.83 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 - 7.52 (10H, m), 7.54 - 7.62 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.09 (1H, s). | | FAB+ 498(M+1)(20), 307(15), 241(30), 154(100). | C30H27NO6 |
| 11 | | 184.0 - 185.2 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.79 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.86 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.30 - 7.52 (10H, m), 7.54 - 7.62 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.19 (1H, brd, J = 4.7 Hz), 10.06 (1H, s). | | FAB+ 497(M+1)(20), 440(15), 238(30), 169(40). | C30H28N2O5 |
| 12 | | 204.9 - 205.3 | CDCl ₃ , 300MHz 3.97 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.38 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.47 (11H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.61 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J = 2.8, 8.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.6 Hz). | | FAB+ 440(M)(25), 307(20). | C27H24N2O4 |

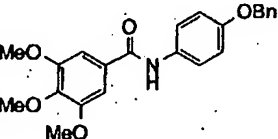
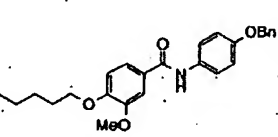
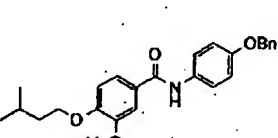
【表 5】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|---|-----------|
| 13 | | 212.5 - 212.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.74 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.93 - 7.06 (5H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.57 (7H, m), 7.63 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.93 (1H, s). | | FAB+ 500(M+1)(20), 437(5), 350(8). | C30H29NO6 |
| 14 | | 222.6 - 223.2 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.75 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.08 (4H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.93 (1H, s). | | FAB+ 470(M+1)(25), 391(5), 349(5), 307(25). | C29H27NO5 |
| 15 | | 176.5 - 176.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.75 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.86 - 6.91 (1H, m), 6.97 - 7.03 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 - 7.55 (7H, m), 7.62 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.94 (1H, s). | | FAB+ 470(M+1)(20), 385(5), 336(5), 322(30). | C29H27NO5 |

【表 6】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|------------------|---|---------------------|--|-----------|
| 16 |  | >150 (dec.) | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.95 - 7.15 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 - 7.58 (5H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.94 (1H, s). | | FAB+ 470(M+1)(40), 460(5), 391(5), 307(10). | C29H27NO5 |
| 17 |  | 195.5 - 196.4 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 - 7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.94 (1H, s). | | FAB+ 364(M+1)(65), 307(22), 289(15), 273(10), 165(100). | C22H21NO4 |
| 18 |  | 181.1 - 181.7 | CDCl ₃ , 300MHz 3.97 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.95 (1H, s), 6.95 - 7.00 (3H, m), 7.29 - 7.54 (9H, m), 7.67 (1H, s). | | FAB+ 350(M+1)(35), 307(18), 289(10). | C21H19NO4 |

【表 7】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|------------------|--|---------------------|--|-----------|
| 19 |  | 172.5 - 173.1 | CDCl ₃ , 300MHz 3.90 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.07 (2H, s), 7.29 - 7.46 (5H, m), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, s). | | FAB+ 394(M+1)(80), 232(10), 195(100), 154(25). | C23H23NO5 |
| 20 |  | 173.8 - 174.3 | CDCl ₃ , 300MHz 0.94 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (4H, brs), 1.88 (2H, br s), 3.93 (3H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.34 - 7.54 (9H, m), 7.67 (1H, s). | | FAB+ 420(M+1)(100), 329(5), 307(10), 289(5). | C26H29NO4 |
| 21 |  | 164.7 - 165.1 | CDCl ₃ , 300MHz 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.68 - 1.72 (3H, m), 3.93 (3H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.07 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.48 (7H, m), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, s). | | FAB+ 420(M+1)(50), 307(18), 289(10). | C26H29NO4 |

【表 8】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|---|
| 22 | | 184.2 - 184.4 | CDCl ₃ , 300MHz 1.05 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.15 - 2.23 (1H, m), 3.83 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.93 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.36 - 7.54 (9H, m), 7.66 (1H, s). | | FAB+ 406(M+1)(60), 307(15), 289(10), 207(50). | C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₄ |
| 23 | | 194.3 - 195.6 | DMSO-d ₆ , 300MHz 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.31 (3H, s), 4.09 (2H, dd, J = 7.0, 6.5 Hz), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 - 7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.93 (1H, s). | | | C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₄ |
| 24 | | 182.5 - 184.2 | CDCl ₃ , 300MHz 3.85 (3H, s), 4.64 (2H, brd, J = 5.3 Hz), 5.09 (2H, s), 5.28 (1H, dd, J = 10.5, 1.6 Hz), 5.42 (1H, dd, J = 17.3, 1.7 Hz), 5.95 - 6.13 (1H, m), 7.00 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.47 (5H, m), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.96 (1H, s). | | | C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₄ |

【表 9】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|---|
| 25 | | 202.5 - 203.6 | CDCl ₃ , 300MHz 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.76 (2H, dt, J = 20.0, 6.9 Hz), 3.84 (3H, s), 3.99 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 - 7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.93 (1H, s). | | | C ₂₄ H ₂₅ N ₂ O ₄ |
| 26 | | 175.1 - 176.2 | CDCl ₃ , 300MHz 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45 (2H, m), 1.73 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.5 Hz), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 - 7.47 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.93 (1H, s). | | | C ₂₅ H ₂₇ N ₂ O ₄ |
| 27 | | 169.0 - 169.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.64 (3H, s), 5.10 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.21 - 7.89 (15H, m), 10.14 (1H, s). | | FAB+ 490(M+1)(80), 398(10), 349(10), 291(60). | C ₂₇ H ₂₃ N ₂ O ₆ S |

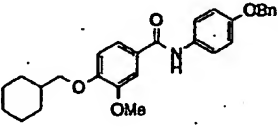
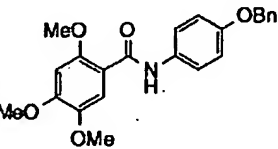
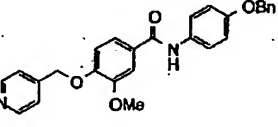
【表 10】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|--|------------|
| 28 | | 159.0 - 159.2 | CDCl ₃ , 300MHz 3.19 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.94 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 8.5 Hz), 5.08 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.25 - 7.53 (13H, m), 7.64 (1H, s). | | FAB+ 454(M+1)(45), 391(30), 307(30). | C29H27NO4 |
| 29 | | 190.9 - 191.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.88 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.99 - 7.03 (3H, m), 7.33 - 7.73 (12H, m), 8.01 - 8.05 (2H, m), 9.95 (1H, s). | | FAB+ 468(M+1)(50), 460(10), 391(5). | C29H25NO5 |
| 30 | | 205.3 - 206.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 7.28 - 7.47 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, s), 10.33 (1H, s). | | FAB+ 408(M)(55), 371(10), 344(10), 322(100). | C22H20N2O6 |

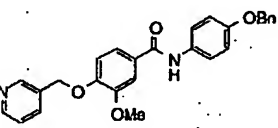
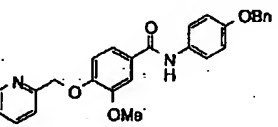
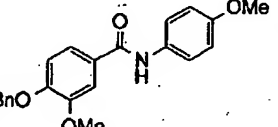
【表 1 1】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|--|-----------|
| 31 | | 202.5 - 203.8 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.85 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 - 7.50 (10H, m), 7.61 - 7.66 (4H, m), 9.93 (1H, s). | | FAB+ 440(M+1)(60), 349(10), 241(55), 169(60). | C28H25NO4 |
| 32 | | 167.3 - 168.2 | CDCl ₃ , 300MHz 1.55 - 1.72 (2H, m), 1.79 - 2.10 (6H, m), 3.91 (3H, s), 4.84 (1H, q, J = 3.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 - 7.55 (9H, m), 7.65 (1H, s). | | FAB+ 418(M+1)(60), 350(15), 219(30), 151(100). | C26H27NO4 |
| 33 | | 208.0 - 209.0 | CDCl ₃ , 300MHz 1.55 - 1.71 (2H, m), 1.78 - 2.10 (6H, m), 3.90 (3H, s), 4.86 (1H, q, J = 3.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 - 7.56 (9H, m), 7.68 (1H, br). | | FAB+ 418(M+1)(55), 349(10), 289(10), 219(40), 154(100). | C26H27NO4 |

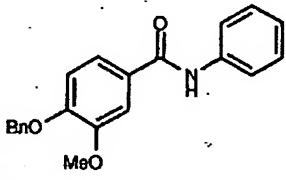
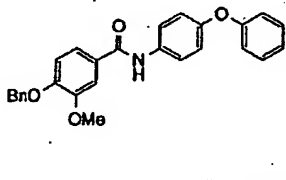
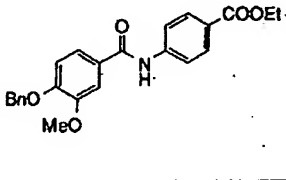
【表 1 2】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|--|------------|
| 34 |  | 192.5 - 193.6 | CDCl ₃ , 300MHz 0.98 - 1.40 (6H, m), 1.65 - 2.00 (5H, m), 3.86 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.93 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.50 (9H, m), 7.66 (1H, br). | | FAB+ 446(M+1)(60), 350(10), 247(40), 151(100). | C28H31NO4 |
| 35 |  | 134.1 - 135.0 | CDCl ₃ , 300MHz 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.07 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.27 - 7.46 (5H, m), 7.58 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.82 (1H, s), 9.71 (1H, br). | | FAB+ 394(M+1)(55), 371(5), 195(100), 154(50). | C23H23NO5 |
| 36 |  | 209.3 - 209.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.88 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.55 (9H, m), 7.62 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.58 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz), 9.95 (1H, s). | | FAB+ 441(M)(50), 349(20), 269(10), 242(45). | C27H25N2O4 |

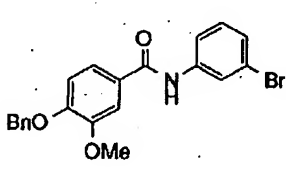
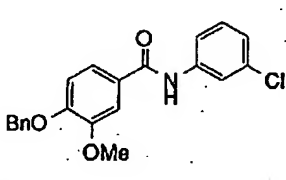
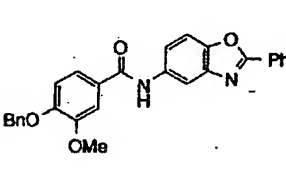
【表 1 3】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|---|------------|
| 37 |  | 217.7 - 217.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.84 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.58 (8H, m), 7.63 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.95 (1H, s). | | FAB+ 441(M)(20), 350(8), 253(8), 242(35). | C27H25N2O4 |
| 38 |  | 173.2 - 173.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.87 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.54 (9H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.84 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 8.58 (1H, brd, J = 4.5 Hz), 9.94 (1H, s). | | FAB+ 441(M)(60), 439(5), 350(10), 258(5), 242 (100). | C27H25N2O4 |
| 39 |  | 209.5 - 210.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 - 7.49 (5H, m), 7.52 - 7.59 (2H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.93 (1H, s). | | FAB+ 364(M+1)(30), 307(22), 289(15), 241(10). | C22H21NO4 |

【表 1 4】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|--|---|
| 40 |  | 166.4 - 166.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.86 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.09 (1H, t, J = 7.35 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 - 7.49 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.75 (2H, dd, J = 8.5, 0.9 Hz), 10.05 (1H, s). | | FAB+ 334(M+1)(90), 307(22), 289(15), 241(10). | C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ |
| 41 |  | 208.0 - 209.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.86 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.96 - 7.06 (4H, m), 7.11 (1H, brt, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.49 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.76 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.08 (1H, s). | | FAB+ 426(M+1)(65), 391(10), 289(10), 238(20), 169(20). | C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₄ |
| 42 |  | 196.5 - 197.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 1.31 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 4.29 (2H, dd, J = 14.2, 7.2 Hz), 5.19 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 - 7.48 (10H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.93 (4H, brdd, J = 12.0, 9.3 Hz), 10.35 (1H, s). | | FAB+ 406(M+1)(100), 376(10), 289(10), 241(20), 154(70). | C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₅ |

【表 1 5】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|--|---|
| 43 |  | 154.8 - 155.6 | CDCl ₃ , 300MHz 3.95 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 - 7.55 (10H, m), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, t, J = 2.1 Hz). | | FAB+ 413(M+1)(60), 411(100), 329(10), 307(20). | C ₂₁ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ |
| 44 |  | 146.3 - 146.7 | CDCl ₃ , 300MHz 3.95 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 - 7.12 (1H, m), 7.25 - 7.50 (9H, m), 7.74 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.76 (1H, s). | | FAB+ 368(M+1)(30), 366(20), 329(10), 307(20). | C ₂₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ |
| 45 |  | 190.1 - 191.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.88 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 - 7.50 (5H, m), 7.56 - 7.63 (5H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 1.9 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 - 8.24 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.24 (1H, s). | | | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ |

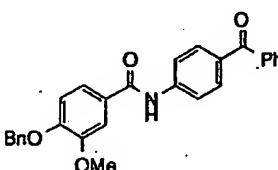
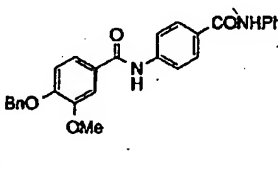
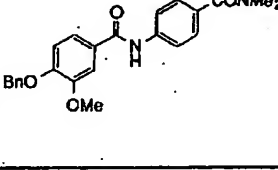
【表 1 6】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|---|
| 46 | | 203.0 - 204.1 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.87 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 - 7.49 (5H, m), 7.56 - 7.64 (5H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.16 - 8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.34 (1H, s). | | FAB+ 451(M+1)(65), 359(15), 238(33), 169(70). | C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₄ |
| 47 | | 222.0 - 222.6 | CDCl ₃ , 300MHz 3.97 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 - 7.54 (1H, m), 7.68 (1H, s). | | 414(M+2)(100), 412(M)(100), 371(25), 307(25). | C ₂₁ H ₁₈ BrNO ₃ |
| 48 | | 212.2 - 212.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.17 - 1.44 (5H, m), 1.68 - 1.96 (5H, m), 2.43 - 2.55 (1H, m), 3.97 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 - 7.53 (9H, m), 7.66 (1H, s). | | FAB+ 416(M+1)(40), 371(3), 324(5), 307(20). | C ₂₇ H ₂₉ N ₂ O ₃ |

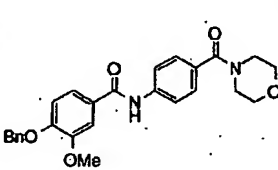
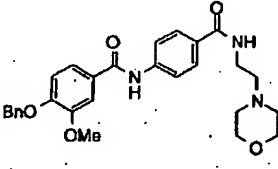
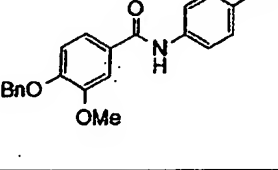
【表 1 7】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|--|---|
| 49 | | 237.6 - 238.2 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.87 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.15 - 7.62 (17H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.13 (1H, s). | | FAB+ 436(M+1)(20), 344(5), 308(5). | C ₂₉ H ₂₅ N ₂ O ₃ |
| 50 | | 186.5 - 187.4 | CDCl ₃ , 300MHz 3.74 (2H, s), 3.97 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.46 (7H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, s). | | FAB+ 373(M+1)(18), 355(3), 307(15). | C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₃ |
| 51 | | 229.3 - 229.7 | CDCl ₃ , 300MHz 3.97 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.45 (6H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, s). | | FAB+ 359(M+1)(10), 329(5), 307(20), 289(15). | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ |

【表 1 8】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|--|---|
| 52 |  | 198.0 - 198.3 | CDCl ₃ 300MHz 3.97 (3H, s), 5.24 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 3.25 - 7.59 (9H, m), 7.74 - 7.88 (7H, m), 7.95 (1H, s). | | | C ₂₈ H ₂₃ N ₂ O ₄ |
| 53 |  | > 260 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.88 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.09 (1H, brt, J = 7.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 - 7.50 (7H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.78 (2H, brd, J = 8.4 Hz), 7.92 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 8.0 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 10.13 (1H, s), 10.32 (1H, s). | | FAB+ 453(M+1)(20), 360(10), 238(10), 169(20). | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ |
| 54 |  | 181.2 - 182.0 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.97 (6H, s), 3.87 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.49 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.82 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 10.20 (1H, s). | | FAB+ 405(M+1)(100), 241(25), 167(25), 154(90). | C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ |

【表 1 9】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|----------------------|--|---------------------|--|---|
| 55 |  | 217.1 - 218.0 (dec.) | DMSO-d ₆ 300MHz 3.50 (4H, br), 3.61 (4H, br), 3.86 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 - 7.49 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.83 (2H, J = 9.0 Hz), 10.21 (1H, s). | | FAB+ 447(M+1)(40), 360(10), 238(30), 169(55). | C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ |
| 56 |  | > 250 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.39 - 2.50 (6H, m), 3.38 (2H, q, J = 6.2 Hz), 3.57 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.87 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 - 7.49 (5H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.84 (4H, brs), 8.28 (1H, brt, 6.2 Hz), 10.23 (1H, s). | | FAB+ 490(M+1)(100), 403(30), 360(25), 241(30). | C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₅ |
| 57 |  | 216.5 - 217.7 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.85 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.73 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 7.14 (1H, 8.9 Hz), 7.31 - 7.57 (9H, m), 9.18 (1H, s), 9.81 (1H, s). | | FAB+ 350(M+1)(35), 241(15), 238(20), 154(100). | C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₄ |

【表 2 0】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|--|---|
| 58 | | >222.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.85 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.00 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 - 7.49 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.64 - 7.75 (4H, m), 7.80 - 7.88 (3H, m), 10.15 (1H, s). | | 490(M+1)(25), 460(15), 289(15), 154(100). | C ₂₇ H ₂₃ N ₂ O ₆ S |
| 59 | | 172.3 - 173.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.21 (6H, s), 2.61 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.85 (3H, s), 4.02 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 - 7.49 (5H, m), 7.53 - 7.65 (4H, m), 9.92 (1H, s). | | FAB+ 421(M+1)(40), 238(35), 169(60), 154(100). | C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ |
| 60 | | 173.0 - 173.9 | CDCl ₃ , 300MHz 2.56 - 2.60 (4H, m), 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.72 - 3.75 (4H, m), 3.95 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 6.87 - 6.93 (3H, m), 7.26 - 7.46 (6H, m), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.68 (1H, br). | | FAB+ 463(M+1)(80), 375(10), 241(15), 154(100). | C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅ |

【表 2 1】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|---|
| 61 | | 178.4 - 178.7 | CDCl ₃ , 300MHz 2.91 (4H, s), 3.96 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 - 7.45 (14H, m), 7.51 (2H, dd, J = 3.3, 5.1 Hz), 7.68 (1H, s). | | FAB+ 437(M)(40), 346(10), 307(15), 241(10). | C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₃ |
| 62 | | 187.4 - 187.9 | CDCl ₃ , 300MHz 3.96 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 - 7.54 (16H, m), 7.68 (1H, s). | | FAB+ 723(M)(15), 307(20), 289(10). | C ₂₈ H ₂₅ N ₂ O ₃ |
| 63 | | 174.5 - 176.2 | CDCl ₃ , 300MHz 3.94 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 - 7.46 (7H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J = 7.1, 14.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz). | | FAB+ 364(M)(80), 307(20), 273(18), 241(15). | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ |

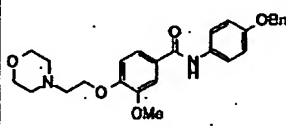
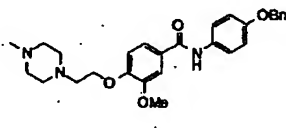
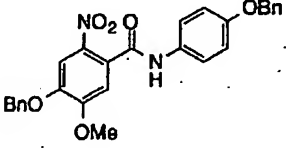
【表 2 2】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|--|---|--|
| 64 | | 208.5 - 209.3 | CDCl ₃ 300MHz 3.95 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.45 (7H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, br), 8.25 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.1 Hz). | | FAB+ 371(M+3)(20), 369(M+1)(30), 241(10), 154(100). | C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ |
| 65 | | 151.7 - 152.5 | CDCl ₃ 300MHz 1.30 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.95 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.61 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.87 - 6.93 (3H, m), 7.26 - 7.46 (6H, m), 7.48 - 7.54 (3H, m), 7.67 (1H, br). | | FAB+ 436(M+1)(80), 344(10), 241(25), 154(100). | C ₂₅ H ₂₅ N ₂ O ₆ |
| 66 | | 235.5 - 235.7 | DMSO-d ₆ 300MHz 1.13 - 1.42 (4H, m), 1.71 - 1.89 (4H, m), 3.27 - 3.44 (1H, m), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.52 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.12 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 - 7.47 (6H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz). | 3398, 3318, 2934, 1625, 1601, 1581. | FAB+ 356(M+1)(26), 169(100). | C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₄ C, 70.96; H, 7.09; N, 3.94. C, 69.62; H, 7.12; N, 3.85 |

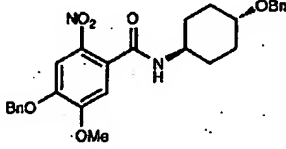
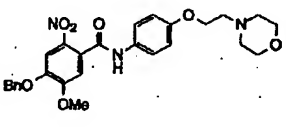
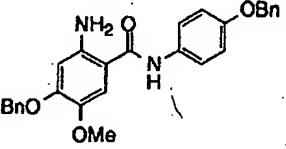
【表 2 3】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|--|---|
| 67 | | 186.1 - 186.8 | CDCl ₃ 300MHz 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, br, J = 7.5 Hz), 7.32 - 7.48 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, br, J = 7.2 Hz), 8.08 (1H, br), 8.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.65 (1H, br). | | FAB+ 407(M+1)(65), 314(20), 266(5), 165(100), 154 (40). | C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ |
| 68 | | 214.7 - 215.0 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.09 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 14.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 - 7.46 (5H, m), 7.52 - 7.58 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.95 (1H, s). | | FAB+ 412(M+1)(20), 391(5), 307(20). | C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ |
| 69 | | 152.7 - 153.1 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.73 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.90 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.15 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 - 7.58 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.00 (1H, s). | | FAB+ 421(M+1)(100), 328(10), 307(15), 238(20). | C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ |

【表 2 4】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|---|---|
| 70 |  | 171.0 - 171.3 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.72 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.58 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.84 (3H, s), 4.15 (1H, t, J = 5.2 Hz), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 - 7.47 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.94 (1H, s). | | FAB+ 463(M+1)(60), 460(25), 370(5), 295(5). | C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₅ |
| 71 |  | 173.2 - 173.6 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.13 (3H, s), 2.30 (4H, brs), 2.69 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.83 (1H, s), 4.12 (2H, t, J = 5.2 Hz), 5.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.51 (6H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.93 (1H, s). | | FAB+ 476(M+1)(35), 406(5), 307(5), 289(7). | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₄ |
| 72 |  | 235.8 - 236.0 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.95 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 - 7.50 (10H, m), 7.56 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, s), 10.33 (1H, s). | | FAB+ 485(M+1)(20), 289(5), 238(15). | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₆ |

【表 2 5】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|--|---|
| 73 |  | 187.0 - 187.5 | CDCl ₃ 300MHz 1.18 - 1.53 (4H, m), 1.57 (2H, s), 2.09 - 2.22 (4H, m), 3.31 - 3.38 (1H, m), 3.92 - 4.00 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.87 (1H, s), 7.24 - 7.45 (10H, m), 7.65 (1H, s). | | FAB+ 491(M+1)(15), 383(10), 307(10). | C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₆ |
| 74 |  | 184.0 - 184.9 | CDCl ₃ 300MHz 2.57 (4H, brt, J = 4.7 Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.73 (4H, brt, J = 4.7 Hz), 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.22 (2H, s), 6.90 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.32 - 7.50 (7H, m), 7.70 (1H, s). | | FAB+ 508(M+1)(35), 460(10), 289(10), 154(100). | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₇ |
| 75 |  | 153.2 - 153.5 | CDCl ₃ 300MHz 3.85 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.14 (1H, s), 5.2 (2H, brs), 6.25 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.30 - 7.46 (12H, m), 7.71 (1H, s). | | FAB+ 455(M+1)(20), 307(5), 256(100). | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ |

【表 2 6】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|---|---------------------|--|---|
| 76 | | アモル フラス | CDCl ₃ , 300MHz 2.15 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.19 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.05 (1H, s), 7.31 - 7.49 (11H, m), 7.80 (1H, s), 8.44 (1H, s), 10.93 (1H, s). | | FAB+ 497(M+1)(15), 406(5), 308(5). | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ |
| 77 | | アモル フラス | CDCl ₃ , 300MHz 2.16 (3H, s), 3.87 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, dd, J = 3.0, 7.5 Hz), 7.01 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 - 7.45 (13H, m), 8.02 (1H, s), 8.34 (1H, s), 10.77 (1H, s). | | FAB+ 497 (M+1)(60), 479 (8), 460 (15). | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅ |
| 78 | | 176.4 - 176.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.22 (6H, s), 2.65 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.08 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.32 - 7.45 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (1H, s), 10.33 (1H, s). | | FAB+ 466(M+1)(50), 464(35), 448(10), 326 (10). | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₆ |

【表 2 7】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------------------|---|---------------------|---|---|
| 79 | | 144.8 - 145.3 | CDCl ₃ , 300MHz 2.36 (6H, s), 2.81 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.92 (4H, s), 3.96 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, s), 7.16 - 7.31 (7H, m), 7.39 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.69 (1H, s). | | FAB+ 463(M+1)(20), 308(5), 307(20), 289(10). | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₅ |
| 80 | | 182.6 - 183.1 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.15 (3H, s), 2.32 - 2.52 (8H, br), 2.71 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.08 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (1H, s), 7.31 - 7.45 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75 (1H, s), 10.33 (1H, s). | | FAB+ 521(M+1)(20), 502(10), 396(5), 380(5). | C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₆ |
| 81 | | 198.0 - 201.7 (dec.) | CDCl ₃ , 300MHz 3.66 (2H, brd, J = 5.7 Hz), 3.88 (3H, s), 4.99 (1H, brdd, J = 17.2, 1.7 Hz), 5.06 (2H, s), 5.11 (1H, brdd, J = 10.2, 1.7 Hz), 5.16 (2H, s), 6.13 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.25 - 7.50 (14H, m). | | FAB+ 480(M+1)(25), 389(5), 308(10), 154(100). | C ₃₁ H ₂₉ N ₄ O ₄ |

【表 2 8】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|---|---------------------|--|---|
| 82 | | 198.9-199.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.90 (3H, d, J=6.6Hz), 3.80 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.27 (1H, dd, J = 7.6, 15.7Hz), 6.62 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.8, 22.1Hz), 7.34 - 7.47 (14H, m). | | FAB+ 480(M+1)(20), 307(20), 281(15), 198(5). | C ₃₁ H ₂₉ N ₂ O ₄ |
| 83 | | 165.2-166.3 | CDCl ₃ , 300MHz 3.97 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.29 - 7.50 (12H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.7 Hz). | | FAB+ 464(M+1)(60), 372(20), 289(10), 154(100). | C ₃₀ H ₂₅ N ₂ O ₄ |
| 84 | | 181.0-181.4 | CDCl ₃ , 300MHz 3.92 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 1.9, 8.1 Hz), 7.32 - 7.46 (5H, m), 7.52 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (1H, s). | | FAB+ 349(M+1)(38), 307(30), 289(20). | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ |

【表 2 9】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|--|---------------------|---|---|
| 85 | | | | | | |
| 86 | | 210.2-210.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.31 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.07 (2H, s), 6.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.46 (12H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.66 (1H, s). | | FAB+ 439(M+1)(30), 391(5), 307(25). | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₃ |
| 87 | | 127.5-127.8 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.79 (6H, s), 3.87 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.33 - 7.47 (6H, m), 7.54 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.89 (1H, s). | | FAB+ 377(M+1)(55), 307(20), 289(15), 238(30). | C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ |

【表 3 0】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|------------|
| 88 | | 154.5 - 154.9 | CDCl ₃ , 300MHz 2.91 (4H, s), 3.92 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 - 7.30 (10H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, s). | | FAB+ 347(M+1)(50), 307(20), 255(10). | C22H22N2O2 |
| 89 | | > 150 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.84 (3H, s), 4.95 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 - 7.54 (9H, m), 9.69 (1H, s). | | FAB+ 349(M+1)(35), 347(25), 271(10). | C21H20N2O3 |
| 90 | | 182.8 - 183.3 | CDCl ₃ , 300MHz 3.84 (3H, s), 4.26 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.16 (2H, s), 6.10 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 - 7.53 (15H, m), 9.70 (1H, s). | | FAB+ 439(M+1)(30), 361(3), 344(8), 252(20). | C28H26N2O3 |

【表 3 1】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|--------------|
| 91 | | 168.8 - 169.1 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.83 (3H, s), 4.67 (4H, s), 5.16 (2H, s), 6.67 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 - 7.52 (19H, m), 9.76 (1H, s). | | FAB+ 529(M+1)(35), 451(10), 436(15), 359(8). | C31H32N2O3 |
| 92 | | > 280 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.87 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 - 7.60 (10H, m), 7.73 (2H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 10.07 (1H, s), 10.24 (1H, s). | | FAB+ 453(M+1)(40), 307(15), 338(25), 169(55). | C28H24N2O4 |
| 93 | | 205.9 - 206.6 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.81 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, s), 7.29 - 7.46 (11H, m), 7.60 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.06 (1H, s). | | FAB+ 520(M+2)(45), 519(M+1)(35), 518(M)(50), 460(20). | C28H24BrN2O4 |

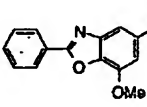
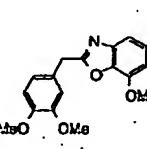
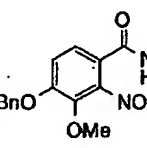
【表 3 2】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|---|---------------------|--|---|
| 94 | | >230 (dec.) | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.98 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.30 - 7.55 (13H, m), 7.61 (1H, s), 8.59 (1H, s). | | FAB+ 465(M+1) (100), 387(5), 374(30). | C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ |
| 95 | | 124.4 - 124.6 | CDCl ₃ , 300MHz 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.07 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.27 - 7.46 (10H, m), 7.55 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.83 (1H, s), 9.67 (1H, s). | | FAB+ 470(M+1)(55), 379(5), 307(5), 271(100). | C ₂₉ H ₂₇ N ₂ O ₅ |
| 96 | | 176.8 - 177.3 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.02 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 - 7.47 (10H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.27 (1H, s). | | FAB+ 485(M+1)(20), 406(5), 322(5), 307(10). | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₆ |

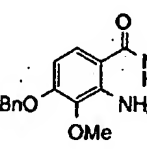
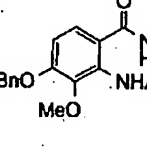
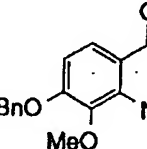
【表 3 3】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|--|---------------------|--|---|
| 97 | | 184.8 - 185.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.39 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.54 - 1.90 (8H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.07 - 5.12 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, br), 8.01 (2H, d, J = 8.8 Hz). | | 429(M+1)(40), 383(10), 360(10), 289(15), 196(40), 154(100), 136(65). | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₇ |
| 98 | | 146.7 - 147.2 | CDCl ₃ , 300MHz 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 - 1.82 (5H, m), 1.90 - 2.13 (3H, m), 2.23 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.09 - 5.20 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.23 (2H, d, J = 8.5 Hz). | | FAB+ 423(M+1)(100), 354(10), 360(35), 289(10), 154(50), 136(30). | C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₅ |
| 99 | | 212.9 - 214.0 | CDCl ₃ , 300MHz 3.962 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.90 - 7.04 (3H, m), 7.29 - 7.48 (6H, m), 7.56 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.92 (1H, br). | | FAB+ 511(M+1)(80), 412(10), 312(100), 284(20). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ |

【表 3 4】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|--|---|
| 100 |  | 227.2 - 228.6 | CDCl ₃ , 300MHz 4.12 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.01 (2H, brd, J = 9.3 Hz), 7.30 - 7.47 (4H, m), 7.50 - 7.59 (7H, m), 7.76 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.81 (1H, br), 8.28 - 8.31 (2H, m). | | FAB+ 451(M+1)(50), 371(5), 252(20), 154(100). | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ |
| 101 |  | 198.9 - 199.8 | CDCl ₃ , 300MHz 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.23 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.90 - 6.96 (2H, m), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.46 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.73 (1H, br). | | FAB+ 525(M+1)(10), 460(5), 371(5), 289(15), 154(100). | C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₆ |
| 102 |  | 187.8 - 188.1 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.88 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.34 - 7.66 (14H, m), 10.88 (1H, s). | | FAB+ 484(M+1)(25), 286(25), 256(15). | C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₆ |

【表 3 5】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|---|---|
| 103 |  | 175.6 - 175.8 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.71 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.17 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 - 7.49 (11H, m), 7.56 (2H, d, J = 9.0 Hz), 9.74 (1H, s). | | FAB+ 455(M+1)(30), 364(10), 289(10). | C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ |
| 104 |  | 188.7 - 189.8 | CDCl ₃ , 300MHz 2.18 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.08 (1H, brd, J = 9.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 - 7.49 (11H, m), 7.83 (1H, s), 8.31 (1H, s). | | 495(M-1)(50), 458(40), 305(40). | C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₅ |
| 105 |  | 155.1 - 156.5 | CDCl ₃ , 300MHz 2.11 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.93 - 7.08 (3H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 - 7.47 (11H, m), 8.19 (1H, s), 8.42 (1H, dd, J = 7.1, 2.4 Hz), 8.48 (1H, s). | | FAB- 495(M-1)(90), 458(45), 305(45). | C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₅ |

【表 3 6】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|--|---------------------|---|---|
| 106 | | 168.0-168.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.23 (3H, t, J = 6.9 Hz), 3.91 - 3.98 (3H, m), 4.16 (2H, q, J = 14.4 Hz), 5.06 - 5.10 (2H, m), 5.17 - 5.24 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.07 - 7.85 (13H, m), 8.03 - 8.29 (1H, m). | | FAB+ 527(M+1)(10), 460(5), 400(5). | C ₃₁ H ₃₀ N ₂ O ₆ |
| 107 | | 182.0-182.2 | 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 - 7.46 (6H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 10.39 (1H, s). | | FAB+ 409(M+1)(35), 308(10), 210(35). | C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₆ |
| 108 | | 194.0-194.6 | CDCl ₃ , 300MHz 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.81 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.37 - 7.46 (6H, m), 7.57 (1H, s). | | FAB+ 379(M+1)(25), 307(20), 288(15). | C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₄ |

【表 3 7】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|--|---------------------|---|---|
| 109 | | 135.8-136.3 | CDCl ₃ , 300MHz 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.83 (2H, br), 6.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.85 (1H, br), 8.04 (2H, d, J = 9.3 Hz). | | FAB+ 345(M+1)(40), 344(M)(50), 299(5), 180(100), 154(35). | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₅ |
| 110 | | | CDCl ₃ , 300MHz 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.89 (2H, br), 6.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.52 (1H, br). | | FAB+ 361(M+1)(20), 360(M)(30), 289(15), 180(70), 154(100), 136(80). | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ |
| 111 | | 214.5-215.4 | CDCl ₃ , 300MHz 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.08 (2H, s), 5.91 (2H, br), 6.35 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, 9.0 Hz), 7.31 - 7.46 (5H, m), 7.52 - 7.59 (3H, m), 7.75 (1H, br), 8.52 (1H, br), 8.54 (1H, d, J = 9.0 Hz). | | FAB+ 528(M+1)(25), 527(M)(30), 460(10), 329(15), 289(20), 180(50), 154(100). | C ₃₀ H ₂₉ N ₂ O ₆ |

【表 3 8】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|---|---------------------|--|------------|
| 112 | | 167.5-169.0 | CDCl ₃ , 300MHz 3.91 (3H, s), 3.96 (6H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.46 - 8.49 (2H, m). | | FAB+ 391(M+1)(20), 359(10), 314(5). | C18H18N2O8 |
| 113 | | 164.0-164.5 | CDCl ₃ , 300MHz 2.28 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.08 - 7.17 (5H, m), 7.31 - 7.49 (10H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.9 Hz). | | FAB+ 479(M+1)(35), 387(20), 220(10), 154(100). | C30H26N2O4 |
| 114 | | >250 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.13 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.88 (2H, brd, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (2H, brd, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.77 (1H, br), 10.03 (1H, br). | | FAB+ 299(M+1)(20), 289(10), 220(5), 154(100). | C16H14N2O4 |

【表 3 9】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------------|---|---------------------|--|------------|
| 115 | | >250 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.12 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.94 (1H, brt, J = 7.6 Hz), 6.98 - 7.06 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.31 (1H, brt, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.98 (1H, br). | | FAB+ 299(M+1)(100), 284(10), 185(30), 134(10). | C16H14N2O4 |
| 116 | | 222.3 - 222.6 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.13 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.90 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.31 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.41 (1H, br). | | FAB+ 313(M+1)(100), 298(10), 283(10), 185(10). | C17H16N2O4 |
| 117 | | 248.6 - 249.3 (dec.) | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.30 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.74 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.78 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 9.80 (1H, br), 10.11 (1H, br). | | FAB+ 299(M+1)(35), 289(15), 220(5), 154(100). | C16H14N2O4 |

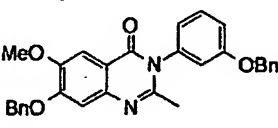
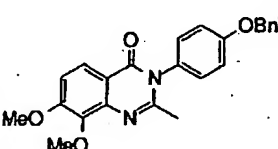
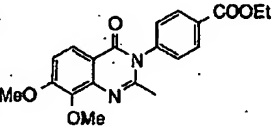
【表 4 0】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------|---|---------------------|--|---|
| 118 | | アモル フラス | CDCl ₃ , 300MHz 2.20 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.99 - 7.04 (3H, m), 7.19 (1H, dd, J = 1.1, 5.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.56 (1H, s). | | FAB+ 299(M+1)(35), 290(60), 273(18). | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ |
| 119 | | アモル フラス | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.09 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, t, J = 1.5 Hz), 6.75 - 6.78 (1H, m), 6.87 - 6.91 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.33 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.39 (1H, s), 9.80 (1H, s), 10.29 (1H, s). | | FAB+ 299(M+1)(30), 289(15), 220(5). | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ |
| 120 | | >250 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.06 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.93 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (1H, s), 9.73 (1H, s), 10.22 (1H, s). | | FAB+ 299(M+1)(20), 271(18), 185(100). | C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ |

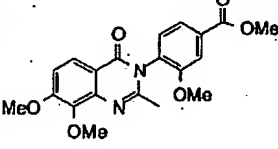
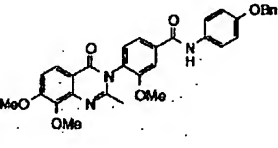
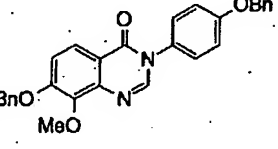
【表 4 1】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------------------|--|---------------------|--|---|
| 121 | | 141.5 - 147.6 (dec.) | CDCl ₃ , 300MHz 4.05 (3H, s), 5.05 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.79 - 6.83 (2H, m), 7.05 - 7.09 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 - 7.45 (11H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.9 Hz). | | FAB+ 479(M+1)(25), 387(15), 307(20). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ |
| 122 | | 136.5 - 137.4 | CDCl ₃ , 300MHz 2.26 (3H, s), 4.08 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.07 - 7.14 (3H, m), 7.20 - 7.25 (5H, m), 7.29 - 7.50 (7H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz). | | FAB+ 479(M+1)(65), 391(25), 307(20). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ |
| 123 | | アモル フラス | CDCl ₃ , 300MHz 2.20 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.10 - 7.17 (5H, m), 7.32 - 7.49 (10H, m), 7.60 (1H, s). | | FAB+ 479(M+1)(35), 460(5), 387(10), 307(15). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ |

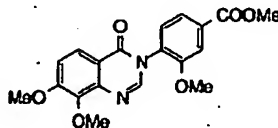
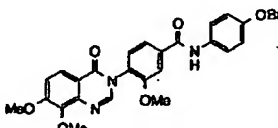
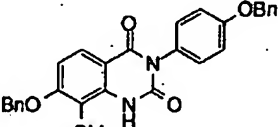
【表 4 2】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|------------------|---|---------------------|---|---|
| 124 |  | 7-モル 7-アス | CDCl ₃ , 300MHz 2.17 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.09 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.29 (2H, s), 6.85 (2H, t, J = 3.0 Hz), 7.08 - 7.12 (2H, m), 7.33 - 7.49 (8H, m), 7.61 (1H, s). | | FAB+ 479(M+1)(20), 391(15), 307(18). | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ |
| 125 |  | 223.1 - 224.2 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.18 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 - 7.51 (8H, m), 7.86 (1H, d, J = 8.9 Hz). | | FAB+ 403(M+1)(100), 387(10), 312(15). | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ |
| 126 |  | 168.5 - 169.4 | CDCl ₃ , 300MHz 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.26 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.23 (2H, d, J = 8.5 Hz). | | FAB+ 369(M+1)(50), 350(10), 289(15), 154(35), 136(75). | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₅ |

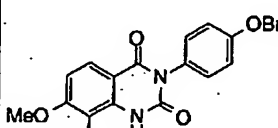
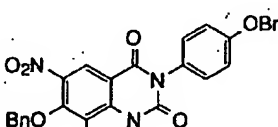
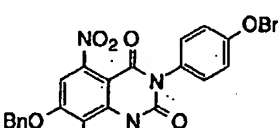
【表 4 3】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|------------------|--|---------------------|--|---|
| 127 |  | 205.0 - 206.0 | CDCl ₃ , 300MHz 2.23 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.1, 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 9.0 Hz). | | FAB+ 385(M+1)(100), 369(15), 326(5). | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆ |
| 128 |  | 179 - 189.5 | CDCl ₃ , 300MHz 2.19 (3H, s), 3.65 (3H, s), 4.02 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.05 (3H, s), 6.93 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.26 - 7.57 (7H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.68 (1H, s). | | FAB+ 522(M+1)(100), 462(30), 373(10). | C ₃₂ H ₂₉ N ₃ O ₆ |
| 129 |  | 155.0 - 155.3 | CDCl ₃ , 300MHz 4.09 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 - 7.49 (12H, m), 8.06 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.10 (1H, s). | | FAB+ 465(M+1)(60), 460(15), 373(5), 307(25). | C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ |

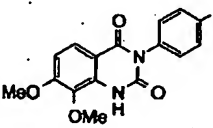
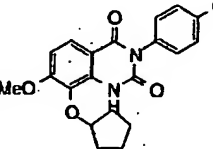
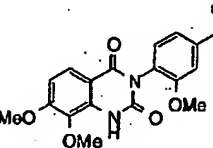
【表 4 4】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|--------|---|---------------------|--|---|
| 130 |  | | CDCl ₃ , 300MHz 3.87 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.92 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 9.0 Hz). | | FAB+ 371(M+1)(55), 341(30), 277(15), 185(100). | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ |
| 131 |  | | CDCl ₃ , 300MHz 3.83 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.09 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 - 7.49 (7H, m), 7.59 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, br), 8.13 (1H, d, J = 8.9 Hz). | | FAB+ 538(M+1)(40), 460(10), 339(10), 289(15), 154(100). | C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₆ |
| 132 |  | >230 | CDCl ₃ , 300MHz 3.98 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.35 - 7.45 (10H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.35 (1H, s). | | FAB+ 481(M+1)(20), 391(10), 307(15). | C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₅ |

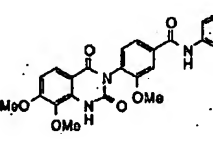
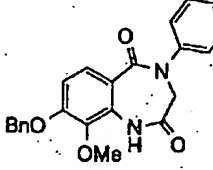
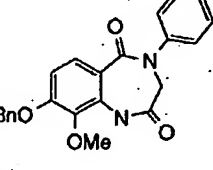
【表 4 5】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|--------|---|---------------------|---|---|
| 133 |  | >250 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 - 7.50 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.99 (1H, s). | | FAB+ 405(M+1)(20), 389(5), 253(10). | C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₅ |
| 134 |  | >250 | CDCl ₃ , 300MHz 3.95 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.10 - 7.21 (4H, m), 7.34 - 7.46 (10H, m), 8.42 (1H, s), 8.89 (1H, s). | | FAB+ 526(M+1)(18), 479(3), 307(20), 289(10). | C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₇ |
| 135 |  | >250 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.83 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 - 7.52 (10H, m), 7.58 (1H, s), 11.39 (1H, s). | | FAB+ 526(M+1)(40), 510(18), 496(10), 437(10). | C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₇ |

【表 4 6】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|---|------------|
| 136 |  | 239.7 - 240.7 | CDCl ₃ , 300MHz 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, br). | | FAB+ 371(M+1)(65), 370(M)(20), 289(15), 154(100), 136(65). | C19H18N2O6 |
| 137 |  | 183.8 - 184.6 | CDCl ₃ , 300MHz 1.40 (3H, t, J = 8.5 Hz), 1.61 - 1.92 (8H, m), 3.98 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.09 - 5.14 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, br), 8.19 (2H, d, J = 8.6 Hz). | | FAB+ 425(M+1)(55), 356(20), 289(15), 154(100), 136(60). | C23H24N2O6 |
| 138 |  | 229.5 - 230.0 | CDCl ₃ , 300MHz 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.69 (1H, s). | | FAB+ 387(M+1)(58), 355(15), 307(15). | C19H18N2O7 |

【表 4 7】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|--|------------|
| 139 |  | 280.0 - 281.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.11 (2H, s), 7.01 - 7.05 (4H, m), 7.33 - 7.73 (10H, m), 10.21 (1H, s), 11.07 (1H, s). | | FAB+ 554(M+1)(25), 462(5), 355(80). | C31H27N3O7 |
| 140 |  | 195.5 - 196.3 | CDCl ₃ , 300MHz 3.94 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 - 7.43 (12H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.09 (1H, s). | | FAB+ 495(M+1)(15), 403(5), 307(15). | C30H26N2O5 |
| 141 |  | 189.1 - 189.4 | CDCl ₃ , 300MHz 3.95 (3H, s), 4.30 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.92 (2H, dd, J = 9.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.11 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.30 - 7.46 (11H, m), 7.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.09 (1H, s). | | FAB+ 495(M+1)(35), 402(5), 307(30). | C30H26N2O5 |

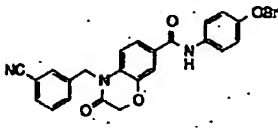
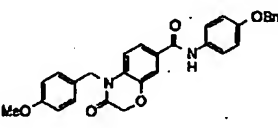
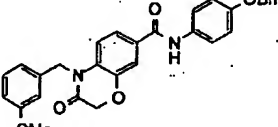
【表 4 8】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|----------------------------------|--|---|
| 142 | | 187.0 - 187.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.88 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.25 - 7.46 (10H, m), 9.70 (1H, s). | | 389(M+1)(25), 307(18), 289(15). | C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₄ |
| 143 | | 210.0 - 210.3 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.88 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.46 (10H, m), 7.53 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.98 (1H, s). | 3421, 1698, 1640, 1615. | FAB+ 465(M+1)(42), 391(10), 238(28), 169(32), 154(100). | C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₄ 理论值 C: 74.99% H: 5.21% N: 6.03% 分析值 C: 74.95% H: 5.25% N: 6.03% |
| 144 | | 202.5 - 203.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.90 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 - 7.18 (4H, m), 7.32 - 7.46 (5H, m), 7.55 - 7.65 (4H, m). | | FAB+ 483(M+1)(65), 460(5), 284(18). | C ₂₉ H ₂₃ N ₂ O ₄ |

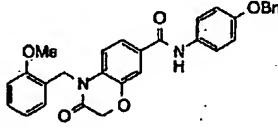
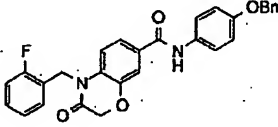
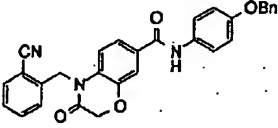
【表 4 9】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|---|---|
| 145 | | 214.1 - 214.7 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.92 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.47 (5H, m), 7.53 - 7.66 (6H, m), 8.21 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.01 (1H, br). | | FAB+ 510(M+1)(25), 460(10), 391(5), 311(10), 238(15), 169(20), 154(100), 136(80). | C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ |
| 146 | | 151.7 - 152.5 | CDCl ₃ , 300MHz 4.81 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.89 (1H, d, 8.4 Hz), 6.97 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.29 - 7.62 (12H, m), 8.12 - 8.19 (2H, m). | | FAB+ 510(M+1)(35), 460(10), 371(10), 289(10), 154(100), 136(80). | C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ |
| 147 | | 224.5 - 226.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.97 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 - 7.71 (11H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.07 (1H, s). | | FAB+ 490(M+1)(3), 412(3), 371(3). | C ₃₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ |

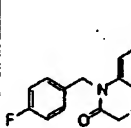
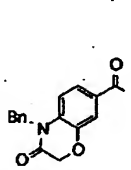
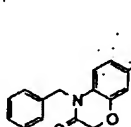
【表 5 0】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---------------------|---|---|
| 148 |  | 187.5-188.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.92 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.46 (11H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (1H, s), 10.00 (1H, s). | | FAB+ 490(M+1)(13), 307(5), 291(18). | C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ |
| 149 |  | 165 - 167 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.71 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.95 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 - 7.47 (5H, m), 7.53 - 7.59 (2H, m), 7.63 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.98 (1H, br). | | FAB+ 495(M+1)(40), 453(10), 369(10), 296(10), 185(45). | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ |
| 150 |  | 160 - 161 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.23 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.80 - 6.89 (3H, m), 6.98 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.29 - 7.48 (5H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 9.1 Hz), 9.99 (1H, br). | | FAB+ 495(M+1)(50), 296(20), 185(10), 176(15). | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ |

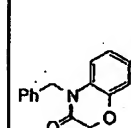
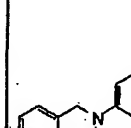
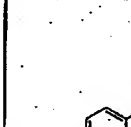
【表 5 1】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|---|---------------------|--|---|
| 151 |  | 143 - 145 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.89 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.86 (1H, brt, J = 7.1 Hz), 6.93 - 7.00 (4H, m), 7.06 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, brt, J = 8.6 Hz), 7.30 - 7.47 (5H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.60 - 7.65 (3H, m), 9.99 (1H, br). | | FAB+ 495(M+1)(50), 296(35), 185(20), 169(65), 121(100). | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₅ |
| 152 |  | 185.0-186.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.77 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.04 - 7.51 (14H, m), 7.65 (1H, s). | | FAB+ 483(M+1)(40), 460(8), 307(20). | C ₂₉ H ₂₃ N ₂ O ₄ |
| 153 |  | 167.0-167.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.90 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 - 7.51 (7H, m), 7.58 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 - 7.68 (4H, m), 10.03 (1H, s). | | FAB+ 490(M+1)(35), 460(8), 371(15). | C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₄ |

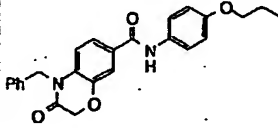
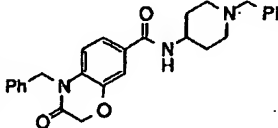
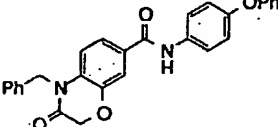
【表 5 2】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|---|---------------------|---|--|
| 154 |  | 179.0-179.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.87 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 - 7.19 (3H, m), 7.31 - 7.45 (7H, m), 7.53 - 7.64 (4H, m), 9.99 (1H, s). | | 483(M+1)(20), 461(8), 277(10). | C ₂₉ H ₂₃ FN ₂ O ₄ |
| 155 |  | 191.0-191.8 | CDCl ₃ , 300MHz 1.00 - 1.40 (5H, m), 1.68 - 1.90 (6H, m), 3.74 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.78 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.87 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 - 7.37 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.46 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, br). | | FAB+ 471(M+1)(25), 374(5), 263(10), 289(10), 266(35), 154(80), 136(100). | C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ |
| 156 |  | 172.5-173.0 | CDCl ₃ , 300MHz 1.01 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.58 (2H, s), 2.03 - 2.11 (1H, m), 3.70 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.78 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 - 7.50 (9H, m), 7.61 (1H, s). | | FAB+ 431(M+1)(100), 374(10), 282(5). | C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ |

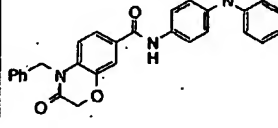
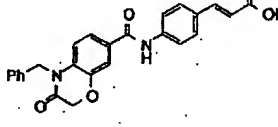
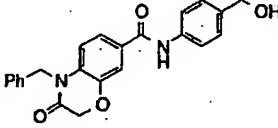
【表 5 3】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|---|---------------------------------|--|---|
| 157 |  | 176.8-177.2 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.90 (4H, s), 4.79 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 - 7.38 (12H, m), 7.40 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 (1H, s). | 3444, 1698, 1646, 1614 | FAB+ 463(M+1)(18), 371(10), 266(25), 154(100). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₃ |
| 158 |  | 197.9-198.8 | CDCl ₃ , 300MHz 1.41 (3H, t, J = 1.4 Hz), 4.02 (2H, q, J = 1.4 Hz), 4.78 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.88 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.37 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.47 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, br). | | 403(M+1)(35), 266(20), 176(10), 154(100), 136(80). | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ |
| 159 |  | 209.0-210.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.03 - 3.06 (4H, m), 3.70 - 3.74 (4H, m), 4.87 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 - 7.36 (5H, m), 7.52 - 7.60 (4H, m), 9.93 (1H, s). | | FAB+ 444(M+1)(45), 369(5), 353(10). | C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄ |

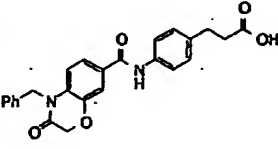
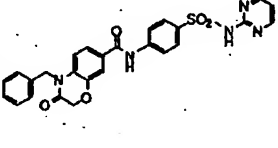
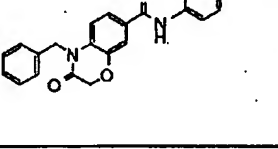
【表 5 4】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---|--|---|
| 160 |  | 160.5-162.0 | CDCl ₃ , 300MHz 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.0), 6.94 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 - 7.50 (9H, m), 7.70 (1H, s). | | FAB+ 417(M+1)(85), 387(8), 325(5). | C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₄ |
| 161 |  | 128.7-127.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.51 (2H, dq, J = 3.6, 11.5 Hz), 1.92 - 2.04 (2H, m), 2.16 (2H, dt, J = 2.3, 11.5 Hz), 2.77 - 2.88 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.87 - 4.03 (1H, m), 4.75 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 - 7.36 (11H, m), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz). | 3432, 2944, 2798, 1697, 1627. | FAB+ 456(M+1)(83), 266(34), 172(55), 154(100). | C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃ |
| 162 |  | 122.4-122.8 | CDCl ₃ , 300MHz 4.79 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.93 - 7.13 (5H, m), 7.22 - 7.38 (8H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, s). | 3381, 3064, 1669, 1614, 1589. | FAB+ 451(M+1)(39), 289(10), 154(100). | C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄ |

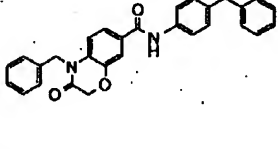
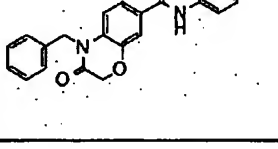
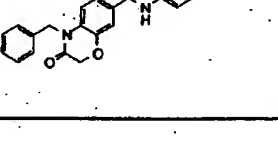
【表 5 5】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---------------------|--|---|
| 163 |  | アモル ファス | CDCl ₃ , 300MHz 4.78 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.89 - 7.08 (6H, m), 7.23 - 7.51 (11H, m), 7.65 (1H, s). | | FAB+ 450(M+1)(100), 371(5), 359(10). | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ |
| 164 |  | 276.5-276.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.83 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 - 7.32 (5H, m), 7.47 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.21 (1H, s), 12.20 (1H, s). | | FAB+ 429(M+1)(15), 266(50), 185(100). | C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ |
| 165 |  | >270 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.89 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 - 7.38 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.86 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.37 (1H, s), 12.70 (1H, s). | | FAB+ 431(M+1)(10), 391(9), 289(10). | C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₅ |

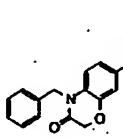
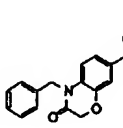
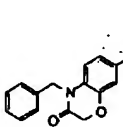
【表 5 6】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|---|---------------------|---|---|
| 166 |  | 196.7-197.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.25 - 3.40 (2H, m), 4.88 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.13 - 7.36 (8H, m), 7.52 - 7.64 (4H, m), 10.03 (1H, s), 12.08 (1H, s). | | FAB+ 431(M+1)(10), 391(9), 289(10). | C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ |
| 167 |  | 204.0-205.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.75 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.93 - 6.97 (2H, m), 7.21 - 7.35 (6H, m), 7.42 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.11 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.61 (1H, s). | | FAB+ 516(M+1)(20), 460(15), 421(5). | C ₂₆ H ₂₁ N ₃ O ₅ S |
| 168 |  | 151.5-152.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.72 (2H, s), 4.78 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 - 7.36 (7H, m), 7.42 (1H, dd, J = 2.1, 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, s). | | FAB+ 398(M+1)(25), 307(15), 265(25). | C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ |

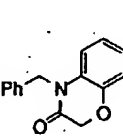
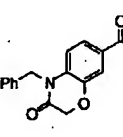
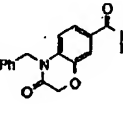
【表 5 7】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---------------------|---|---|
| 169 |  | 162.5-163.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.96 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 - 7.35 (11H, m), 7.39 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 7.48 - 7.50 (3H, m), 7.66 (1H, s). | | FAB+ 449(M+1)(25), 307(10), 265(30). | C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ |
| 170 |  | 216.5-217 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.90 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 - 7.34 (5H, m), 7.57 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.48 (1H, s). | | 384(M+1)(70), 307(15), 266(20). | C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₃ |
| 171 |  | 178.5-179.0 | CDCl ₃ , 300MHz 4.77 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.93 - 6.98 (3H, m), 7.20 - 7.36 (6H, m), 7.39 (2H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.46 - 7.51 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 1.7, 7.7 Hz), 8.58 - 8.60 (1H, m). | | FAB+ 466(M+1)(50), 375(5), 307(10). | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ |

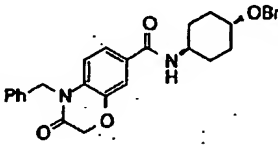
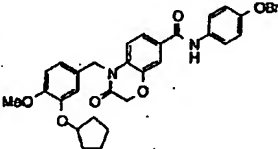
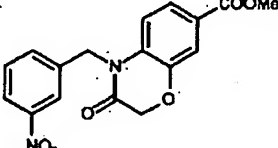
【表 5 8】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|---|---------------------|---|---|
| 172 |  | 195.5-197.0 | CDCl ₃ , 300MHz 4.77 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.97 (1H, s), 7.23 - 7.36 (6H, m), 7.40 (1H, dd, J = 1.9, 8.6 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75 - 7.78 (2H, m), 8.58 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz). | | FAB+ 466(M+1)(45), 374(5), 307(15). | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ |
| 173 |  | 233.8-234.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.38 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 - 7.36 (5H, m), 7.54 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 5.7, 8.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.95 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.14 (1H, s), 10.04 (1H, s). | | FAB+ 480(M+1)(20), 391(15), 307(10). | C ₂₉ H ₂₆ N ₃ O ₄ |
| 174 |  | 172.0-173.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.35 (3H, s), 4.89 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.58 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.26 - 7.37 (5H, m), 7.56 (1H, dd, J = 1.9, 8.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, t, J = 6.9 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.61 (1H, t, J = 7.9 Hz), 9.08 (1H, d, J = 6.0 Hz), 10.07 (1H, s). | | FAB+ 480(M+1)(20), 391(15), 307(15). | C ₂₉ H ₂₆ N ₃ O ₄ |

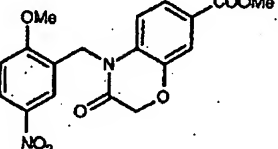
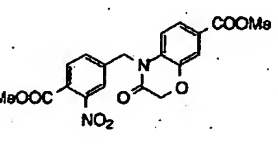
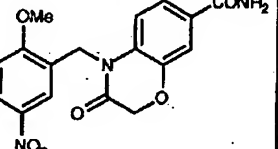
【表 5 9】

| 実施例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---------------------|--|---|
| 175 |  | >250 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.88 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.71 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 - 7.38 (5H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.20 (1H, s), 9.88 (1H, s). | | FAB+ 375(M+1)(100), 369(100). | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ |
| 176 |  | 174.5-176.2 | CDCl ₃ , 300MHz 4.78 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.89 - 6.98 (3H, m), 7.22 - 7.37 (4H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.45 - 7.54 (5H, m), 7.63 (1H, tt, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.69 (1H, br), 7.96 - 8.02 (2H, m). | | FAB+ 493(M+1)(15), 391(10), 371(15), 266(45), 154(100). | C ₃₀ H ₂₄ N ₂ O ₅ |
| 177 |  | 7モル 7マス | CDCl ₃ , 300MHz 2.55 - 2.60 (4H, m), 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.71 - 3.76 (4H, m), 4.11 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.79 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 - 7.37 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.45 - 7.51 (3H, m), 7.57 (1H, br). | | FAB+ 488(M+1)(20), 460(10), 289(10), 266(5), 154(100). | C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₅ |

【表 6 0】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|---|---------------------|--|---|
| 178 |  | 171.5-172.0 | CDCl ₃ , 300MHz 1.21 - 1.52 (2H, m), 2.10 (4H, d, J = 8.1 Hz), 3.31 - 3.38 (1H, m), 3.88 - 3.95 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.78 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 - 7.37 (12H, m). | | FAB+ 471(M+1)(30), 439(20), 379(15). | C ₂₉ H ₃₀ N ₂ O ₄ |
| 179 |  | 151.6-152.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.51 - 1.70 (2H, m), 1.79 - 1.90 (6H, m), 3.80 (3H, s), 4.67 - 4.75 (1H, m), 4.74 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.74 - 6.82 (3H, m), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.45 (6H, m), 7.46 - 7.52 (3H, m), 7.64 (1H, br). | | FAB+ 579(M+1)(10), 511(15), 380(10), 312(20), 205(35), 154(50), 137(100). | C ₃₅ H ₃₄ N ₂ O ₆ |
| 180 |  | 208.2-209.6 | CDCl ₃ , 300MHz 3.88 (3H, s), 4.80 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 - 7.61 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.10 - 8.17 (2H, m). | | FAB+ 342(M)(10), 311(15), 289(10), 212(10), 154(100), 136(80). | C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₆ |

【表 6 1】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---------------------|--|---|
| 181 |  | 199.8-201.5 | CDCl ₃ , 300MHz 3.89 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.81 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.20 - 8.25 (1H, m). | | FAB+ 373(M+1)(30), 372(M)(60), 355(20), 341(65), 289(60), 241(10). | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₇ |
| 182 |  | 188.0-189.1 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.91 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.4 Hz). | | FAB+ 400(M)(15), 369(20), 307(20), 289(15), 154(100), 136(80). | C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₈ |
| 183 |  | 249.6-250.8 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.01 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, br), 8.21 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz). | | FAB+ 358(M+1)(15), 341(20), 238(20), 169(20), 154(100), 136(90). | C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₆ |

【表 6 2】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|---|---------------------|--|------------|
| 184 | | 228.2- 229.5 | DMSO-d ₆ 300MHz 4.88 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, br), 7.44 - 7.54 (2H, m), 7.60 - 7.75 (2H, m), 7.85 (1H, br), 8.12 (1H, brd, J = 7.4 Hz), 8.21 (1H, brs). | | FAB+ 328(M+1)(25), 311(20), 277(15), 241(10), 185(100), 177(50). | C16H13N3O5 |
| 185 | | 188.6 - 189.9 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.74 (3H, d, J = 4.5 Hz), 4.88 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 8.13 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, s), 8.33 (1H, brd, J = 4.6 Hz). | | FAB+ 342(M+1)(40), 311(35), 253(15), 191(10), 176(20), 169(100). | C17H15N3O5 |
| 186 | | 7 モル 7 アス | CDCl ₃ 300MHz 2.99 (3H, br), 3.06 (3H, br), 4.78 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.55 - 7.60 (1H, m), 8.11 - 8.18 (2H, m). | | FAB+ 356(M+1)(20), 289(15), 165(5), 154(100), 134(80). | C18H17N3O5 |

【表 6 3】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|---|---------------------|--|------------|
| 187 | | >179 | CDCl ₃ 300MHz 4.93 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, br), 7.47 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 8.13 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, br). | | FAB- 342(M-1)(10), 327(80), 283(35), 192(80), 153(100). | C16H13N3O6 |
| 188 | | 137.4 - 137.8 | CDCl ₃ 300MHz 2.74 (3H, d, J = 6.6 Hz), 4.91 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, brd, J = 9.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 6.6 Hz), 8.21 (1H, brs). | | FAB+ 358(M+1)(10), 328(10), 238(20), 169(40), 154(100), 134(95). | C17H15N3O6 |
| 189 | | 7 モル 7 アス | CDCl ₃ 300MHz 3.34 (3H, s), 3.56 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.53 (1H, brt, J = 7.7 Hz), 7.59 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 8.11 - 8.18 (2H, m). | | FAB+ 372(M+1)(30), 311(20), 220(10), 154(100). | C18H17N3O6 |

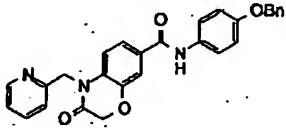
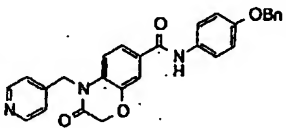
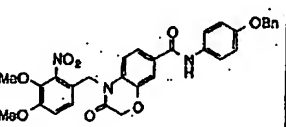
【表 6 4】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|--|---|---|---|
| 190 | | 7モル 7.7.5 | CDCl ₃ 300MHz 4.62 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 - 7.55 (14H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz). | 3359, 3031, 1700, 1605. | FAB+ 545(M+1)(13), 543(M+1)(13), 289(10), 154(100). | C ₂₉ H ₂₃ N ₂ O ₄ 理論値 C: 64.10% H: 4.27% N: 5.16% 分析値 C: 63.02% H: 4.09% N: 5.18% |
| 191 | | 7モル 7.7.5 | CDCl ₃ 300MHz 3.76 (3H, s), 4.56 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 - 7.52 (14H, m), 7.80 (1H, s). | | FAB+ 495(M+1)(40), 296(100). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₅ |
| 192 | | 280.6 - 281.6 | DMSO-d ₆ 300MHz 4.64 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.28 - 7.47 (5H, m), 7.54 - 5.60 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.96 (1H, s), 10.95 (1H, s). | 3343, 3188, 1715, 1647, 1598. | FAB+ 375(M+1)(5), 289(12), 238(23), 169(23), 154(100). | C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ 理論値 C: 70.58% H: 4.85% N: 7.48% 分析値 C: 70.53% H: 4.77% N: 9.11% |

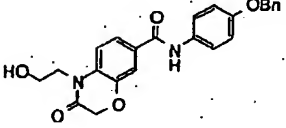
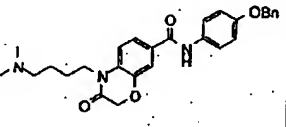
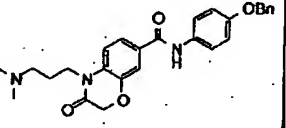
【表 6 5】

| 実施例 | 化合物 | 融点(℃) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|------------------|---|---------------------|--|---|
| 193 | | 208.3 - 209.7 | CDCl ₃ 300MHz 4.81 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.14 (1H, brd, J = 7.7 Hz), 7.28 - 7.59 (11H, m), 7.65 (1H, br), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz). | | FAB+ 510(M+1)(40), 460(10), 311(15), 289(10), 154(100), 136(80). | C ₂₉ H ₂₃ N ₃ O ₆ |
| 194 | | 175 - 177 | DMSO-d ₆ 300MHz 4.89 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 - 7.46 (6H, m), 7.57 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 7.59 - 7.71 (4H, m), 8.48 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.00 (1H, br). | | FAB+ 466(M+1)(30), 375(10), 277(10), 267(100), 185(45). | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ |
| 195 | | 196 - 198 | DMSO-d ₆ 300MHz 2.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.86 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.17 - 7.48 (11H, m), 7.62 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.64 - 7.72 (3H, m), 10.04 (1H, br). | | FAB+ 479(M+1)(35), 389(10), 280(80), 185(100), 169(85). | C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₄ |

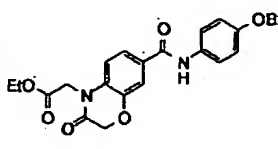
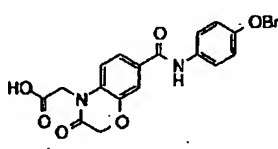
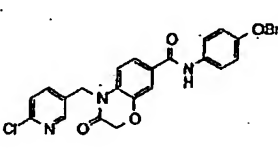
【表 6 6】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---------------------|--|---|
| 196 |  | 189.0-190.0 | DMSO-d ₆ 300MHz 4.86 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 - 7.45 (7H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.77 (1H, dt, J = 1.2, 7.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 4.5 Hz). | | FAB+ 466(M+1)(55), 307(13), 267(25). | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ |
| 197 |  | 198.5-200.0 | DMSO-d ₆ 300MHz 4.91 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.45 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 - 7.64 (3, m), 8.51 (1H, d, J = 6.3 Hz), 10.00 (1H, s). | | 466(M+1)(55), 385(5), 307(15). | C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ |
| 198 |  | 104 - 105 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.86 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.00 (2H, brd, J = 8.9 Hz), 7.03 (2H, brd, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 - 7.43 (5H, m), 7.53 - 7.67 (4H, m), 10.01 (1H, s). | | FAB- 568(M-1)(10), 459(25), 305(50), 199(40), 153(100). | C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₈ |

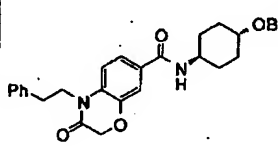
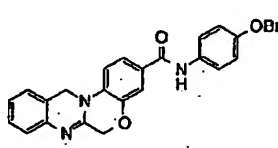
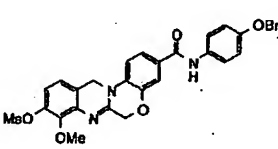
【表 6 7】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|-------------|--|---|--|---|
| 199 |  | 193.9-194.3 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.60 (2H, q, J = 5.9 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.70 (2H, s), 4.89 (1H, t, J = 5.9 Hz), 5.08 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.28 - 7.47 (6H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.61 - 7.69 (3H, m), 10.03 (1H, s). | 3432, 3323, 2890, 1690, 1645, 1614, 1585. | FAB+ 419(M+1)(30), 220(100). | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₅ |
| 200 |  | 110.3-110.7 | CDCl ₃ 300MHz 1.52 - 1.79 (4H, m), 2.27 (6H, s), 2.37 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.99 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.64 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 - 7.58 (9H, m), 7.67 (1H, s). | 3383, 2940, 1662, 1614. | FAB+ 474(M+1)(23), 289(10), 154(100). | C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₄ |
| 201 |  | 144.2-144.5 | DMSO-d ₆ 300MHz 1.63 - 1.77 (2H, m), 1.16 (6H, br), 2.24 - 2.37 (2H, m), 3.92 - 4.01 (2H, m), 4.70 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.30 - 7.46 (6H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.62 - 7.71 (3H, m), 10.03 (1H, s). | | 403(M+1)(37), 369(16), 185(100). | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₄ |

【表 6 8】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|---|---|
| 202 |  | 171.5 - 172.1 | DMSO-d ₆ , 300MHz 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.29 (2H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.79 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 - 7.43 (5H, m), 7.62 - 7.68 (4H, m), 10.04 (1H, s). | | FAB+ 461(M+1)(17), 391(19), 238(24). | C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ |
| 203 |  | 249.6 - 250.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.67 (2H, s), 4.77 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 - 7.46 (5H, m), 7.61 - 7.68 (4H, m), 10.03 (1H, s), 13.12 (1H, br). | | FAB+ 433(M+1)(12), 391(8), 289(10). | C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ |
| 204 |  | 126.0 - 127.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.64 (2H, s), 4.79 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 - 7.65 (11H, m), 7.76 (1H, dd, J = 2.7, 8.4 Hz), 8.44 (2H, s), 10.00 (1H, s). | | FAB+ 501(M+1)(25), 460(5), 391(5). | C ₂₈ H ₂₂ ClN ₂ O ₄ |

【表 6 9】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|---|---------------------|---|---|
| 205 |  | 170.0 - 171.5 | CDCl ₃ , 300MHz 1.25 - 1.29 (2H, m), 1.50 - 1.54 (2H, m), 2.12 - 2.15 (4H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.30 - 3.44 (1H, m), 3.90 - 4.04 (1H, m), 4.16 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.56 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 - 7.34 (11H, m), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz). | | FAB+ 485(M+1)(30), 393(20), 377(20). | C ₃₀ H ₃₂ N ₂ O ₄ |
| 206 |  | 234.5 - 236.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 4.74 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.00 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.10 - 7.47 (9H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.67 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.4, 1.9 Hz), 10.03 (1H, br). | | FAB+ 462(M+1)(15), 371(5), 263(10), 238(15), 169(100), 154(40), 136(50). | C ₂₉ H ₂₃ N ₂ O ₃ |
| 207 |  | 185 - 186 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.77 (6H, s), 4.77 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.84 (2H, brs), 7.00 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 - 7.47 (5H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.67 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 10.03 (1H, br). | | FAB+ 522(M+1)(55), 430(10), 391(10), 238(20), 169(35), 154(100). | C ₃₁ H ₂₇ N ₂ O ₅ |

【表 7 0】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|--|------------|
| 208 | | 201 - 202 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.77 (6H, s), 4.77 (2H, s), 4.97 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.84 (2H, brs), 7.01 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (2H, brd, J = 5.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 8.58 (2H, brd, J = 5.9 Hz), 10.04 (1H, br). | | FAB+ 523(M+1)(25), 428(10), 371(10), 238(25), 169(55), 154(100). | C30H26N4O5 |
| 209 | | 243.5 - 244.4 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.09 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.00 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.29 - 7.47 (10H, m), 7.65 (2H, brd, J = 9.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.4 Hz), 10.05 (1H, br). | | FAB+ 451(M+1)(15), 361(10), 263(10), 277(10), 185(100), 177(80), 169(60). | C28H22N2O4 |
| 210 | | 246.7 - 248.3 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.60 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 - 7.49 (6H, m), 7.53 - 7.69 (4H, m), 9.18 (1H, s), 10.12 (1H, br). | | | C31H29N2O6 |

【表 7 1】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------|---|---|--|--|
| 211 | | >250 | CDCl ₃ , 300MHz 3.85 (3H, s), 4.74 (2H, br), 5.08 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.83 (1H, br), 6.92 - 7.02 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.21 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.28 - 7.47 (7H, m), 7.52 - 7.61 (3H, m), 8.06 (1H, br). | | FAB+ 480(M+1)(30), 388(10), 281(60), 176(35), 154(100). | C29H25N3O4 |
| 212 | | >215 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.05 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 - 7.48 (11H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75 (1H, s), 10.38 (1H, s). | 3308, 3144, 2932, 1692, 1671. | FAB+ 510(M+1)(18), 311(13), 199(20), 169(100). | 理驗值 C: 68.36% H: 4.55% N: 8.25% 分析值 C: 67.76% H: 4.48% N: 8.13% |
| 213 | | >190 (dec.) | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.34 (2H, brs), 4.12 (2H, brs), 5.07 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 - 7.43 (7H, m), 7.62 (2H, d, J = 9.3 Hz), 9.65 (1H, s). | | FAB+ 360(M)(55), 344(5), 266(5). | C22H20N2O3 |

【表 7 2】

| 実験例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|--|---------------------|---|---|
| 214 | | 131.0-131.4 | CDCl ₃ , 300MHz 3.48 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.55 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 - 7.55 (14H, m). | | FAB+ 451(M+1)(40), 449(40), 307(25), 289(15). | C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ |
| 215 | | 241.0-241.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.10 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.30 - 7.47 (10H, m), 7.71 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 8.25 - 8.28 (2H, m), 10.41 (1H, s). | | FAB+ 462(M+1)(30), 406(5), 371(5). | C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₃ |
| 216 | | 241.0-242.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.11 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.30 - 7.48 (7H, m), 7.72 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.81 (1H, dt, J = 1.8, 7.7 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1.6, 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.46 - 8.48 (1H, m), 8.60 (1H, s), 10.43 (1H, s). | | FAB+ 463(M+1)(23), 391(4), 371(10). | C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₃ |

【表 7 3】

| 実験例 | 化合物 | 融点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|-------------|--|---------------------|--|---|
| 217 | | 249.8-250.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.71 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 - 7.47 (7H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 8.25 (2H, dd, J = 3.6, 5.1 Hz), 8.65 (1H, s), 10.40 (1H, s). | | FAB+ 492(M+1)(10), 453(5), 369(10), 361(8), 277 (10). | C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ |
| 218 | | 222.7-222.9 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.73 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.85 - 6.97 (3H, m), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.24 - 7.47 (6H, m), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.64 (1H, s), 10.41 (1H, s). | | FAB+ 492(M+1)(30), 461(5), 369(15), 293(8). | C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ |
| 219 | | 221.6-222.3 | DMSO-d ₆ , 300MHz 3.77 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.85 (1H, t, J = 9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.21 - 7.40 (7H, m), 7.64 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 8.16 - 8.19 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.35 (1H, s). | | FAB+ 492(M+1)(20), 402(5), 372(8). | C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ |

【表 7 4】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|--|---------------------|---|---|
| 220 | | 224.9 - 225.1 | DMSO-d ₆ 300MHz 3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.91 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.09 (1H, s), 7.30 - 7.46 (5H, m), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 1.8, 8.1 Hz), 8.25 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.64 (1H, s), 10.41 (1H, s). | | FAB+ 522(M+1)(15), 437(5), 337(2), 323(5). | C ₃₁ H ₂₇ N ₃ O ₅ |
| 221 | | 221.8 - 222.3 | DMSO-d ₆ 300MHz 5.10 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.01 - 7.06 (3H, m), 7.23 - 7.47 (7H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.57 (1H, s), 10.45 (1H, s). | | FAB+ 541(M+1)(30), 540(28), 460(10), 413(25). | C ₂₉ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ |
| 222 | | 270.3 - 270.6 | DMSO-d ₆ 300MHz 5.10 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 - 7.52 (7H, m), 7.55 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.70 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.88 - 7.93 (4H, m), 8.04 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.42 (1H, s). | | FAB+ 512(M+1)(10), 453(5), 361(3), 277(8). | C ₃₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ |

【表 7 5】

| 实施例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------------|---|---------------------|--|---|
| 223 | | >260 | DMSO-d ₆ 300MHz 5.11 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 - 7.49 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.3, 1.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 9.5 Hz), 8.28 (1H, br), 8.67 (1H, s), 10.42 (1H, br). | | FAB+ 542(M+2)(15), 540(M)(15), 460(10), 391(15), 238(25), 169(45). | C ₂₉ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ |
| 224 | | >260 | DMSO-d ₆ 300MHz 5.11 (2H, s), 5.55 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 - 7.49 (5H, m), 7.59 (1H, br, J = 7.8 Hz), 7.64 - 7.76 (3H, m), 8.06 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.60 (1H, s), 10.44 (1H, s). | | FAB+ 507(M+1)(60), 460(15), 415(10), 238(20), 169(35), 154(100). | C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₅ |
| 225 | | 249.0 - 250.1 (dec.) | DMSO-d ₆ 300MHz 5.10 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.29 - 7.48 (5H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (1H, br, J = 7.6 Hz), 8.05 (1H, br, J = 8.3 Hz), 8.17 (1H, br, J = 8.0 Hz), 8.23 - 8.33 (3H, m), 8.75 (1H, s), 10.42 (1H, s). | | FAB+ 507(M+1)(80), 415(25), 238(25), 169(55), 154(100). | C ₂₉ H ₂₂ N ₄ O ₅ |

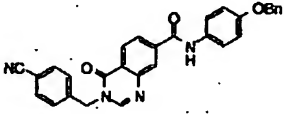
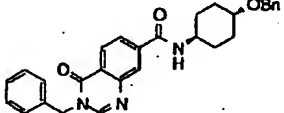
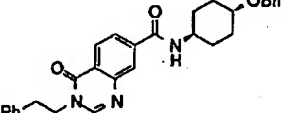
【表 7 6】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|----------------------|--|---------------------|--|---|
| 226 | | 243.5 - 244.3 (dec.) | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.11 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 - 7.50 (5H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.18 - 8.32 (4H, m), 8.70 (1H, s), 10.43 (1H, s). | | FAB+ 507(M+1)(80), 460(15), 415(10), 289(15), 169(10), 154(100). | C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ |
| 227 | | 227.0 - 229.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.10 (2H, s), 5.25 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.32 - 7.46 (6H, m), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.7, 8.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.72 (1H, s). | | FAB+ 463(M+1)(40), 391(4), 307(25). | C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₃ |
| 228 | | >260 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.10 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 - 7.59 (7H, m), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.74 - 8.05 (3H, m), 8.23 - 8.28 (2H, m), 8.68 (1H, s), 10.42 (1H, s). | | FAB+ 487(M+1)(18), 461(15), 369(5). | C ₃₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ |

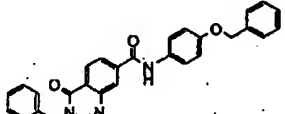
【表 7 7】

| 实例例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|-----|---------------|---|---------------------|---|---|
| 229 | | 237.5 - 239.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.10 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.29 - 7.52 (8H, m), 7.63 (2H, s), 7.71 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.24 - 8.31 (2H, m), 8.68 (1H, s), 10.43 (1H, s). | | FAB+ 541(M+1)(15), 429(8), 307(8). | C ₂₉ H ₂₂ BrN ₄ O ₃ |
| 230 | | 218.5 - 220.0 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.10 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 - 7.53 (7H, m), 7.66 (1H, dt, J = 1.2, 7.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, 0.8, 7.7 Hz), 8.04 (1H, dd, 1.4, 8.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.65 (1H, s), 10.43 (1H, s). | | FAB+ 487(M+1)(20), 307(15), 288(18). | C ₃₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ |
| 231 | | 266.5 - 267.5 | DMSO-d ₆ , 300MHz 5.10 (2H, s), 5.74 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.32 - 7.48 (6H, m), 7.58 - 7.64 (2H, m), 7.71 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 - 8.33 (2H, m), 8.56 (1H, s), 10.44 (1H, s). | | FAB+ 512(M+1)(15), 391(5), 307(15). | C ₃₃ H ₂₅ N ₄ O ₃ |

【表 7 8】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|---------------|--|---------------------|--|---|
| 232 |  | 237.3 - 239.7 | DMSO-d ₆ 300MHz 5.11 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 - 7.48 (5H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.67 (1H, s), 10.42 (1H, s). | | FAB+ 487(M+1)(40), 460(10), 391(15), 238(20), 169(25), 154(100). | C ₃₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ |
| 233 |  | 239.5 - 240.5 | CDCl ₃ 300MHz 1.23 - 1.59 (4H, m), 2.12 - 2.19 (4H, m), 3.36 - 3.43 (1H, m), 3.97 - 4.06 (1H, m), 4.57 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.27 - 7.40 (10H, m), 7.87 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.1 Hz). | | FAB+ 468(M+1)(18), 360(8), 307(10). | C ₂₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ |
| 234 |  | 245.5 - 246.5 | CDCl ₃ 300MHz 1.27 - 1.31 (2H, m), 1.51 - 1.56 (2H, m), 2.12 - 2.19 (4H, m), 3.10 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.32 - 3.46 (1H, m), 3.95 - 4.09 (1H, m), 4.22 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.57 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.12 - 7.35 (10H, m), 7.62 (1H, s), 7.87 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.3 Hz). | | FAB+ 482(M+1)(60), 390(8), 374(25). | C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ |

【表 7 9】

| 实验例 | 化合物 | 熔点(°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | 元素分析 |
|-----|---|----------------------|---|---------------------|---|---|
| 235 |  | 243.5 - 246.5 (dec.) | DMSO-d ₆ 300MHz 5.27 (3H, s), 5.10 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.22 - 7.26 (10H, m), 7.72 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.7, 8.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 10.43 (1H, s). | | FAB+ 476(M+1)(30), 391(10), 307(15). | C ₃₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ |

【表 8 0】

| 実施例 番 号 | I C ₅₀ (μM) | 実施例 番 号 | I C ₅₀ (μM) |
|------------|------------------------|------------|------------------------|
| 1 | 0.85 | 102 | 2.0 |
| 2 | 1.2 | 113 | 0.50 |
| 7 | 2.9 | 124 | 1.9 |
| 11 | 2.4 | 131 | 2.0 |
| 12 | 1.3 | 132 | 0.62 |
| 14 | 0.78 | 143 | 0.25 |
| 17 | 1.9 | 144 | 1.1 |
| 25 | 2.4 | 150 | 1.9 |
| 36 | 2.3 | 152 | 2.9 |
| 42 | 3.0 | 170 | 2.0 |
| 50 | 3.1 | 180 | 3.1 |
| 52 | 1.6 | 192 | 3.8 |
| 60 | 3.3 | 195 | 0.97 |
| 61 | 2.8 | 200 | 1.1 |
| 72 | 0.67 | 205 | 2.1 |
| 78 | 2.0 | 207 | 1.8 |
| 80 | 1.4 | 210 | 1.1 |
| 84 | 1.3 | 215 | 0.92 |
| 97 | 2.5 | 228 | 1.2 |
| 99 | 2.1 | | |

【表 8 1】

| 実施例番号 | 抑制率 (%) | |
|-------|------------|-------------|
| | 10mg/kg・po | 100mg/kg・po |
| 2 | 18 | 23 |
| 72 | 37 | 48 |
| 143 | 18 | 33 |

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 31/44

31/47

31/495

31/535

31/55

C 0 7 C 235/54

237/40

237/42

255/57

309/72

C 0 7 D 213/80

識別記号

A B E

F I

A 6 1 K 31/44

31/47

31/495

31/535

31/55

C 0 7 C 235/54

237/40

237/42

255/57

309/72

C 0 7 D 213/80

A B E

217/24

243/14

263/56

263/58

265/36

295/08

295/10

295/12

413/12

2 1 3

2 3 9

498/04

217/24

243/14

263/56

263/58

265/36

295/08

295/10

295/12

413/12

2 1 3

2 3 9

498/04

1 1 2 T

A

Z

A

Z

A

Z

JP 10-259716 (A)
Specification

[0001]

[Technical field of the invention] The present invention relates to amide derivatives which are effective in inhibiting vascularisation and the said derivatives are a group of compounds that inhibit vascularisation, which is implicated in the onset and/or progression of rheumatic arthritis, diabetic retinopathy, tumour growth etc, and are effective as therapeutic agents for these diseases.

[0002]

[Prior art] Although vascularisation is an important phenomenon in the formation of the placenta and growth of the foetus, abnormal vascularisation occurs in some diseases and is closely associated with the onset and progress of these diseases. That is, vascularisation is considered to be an important causal factor in the proliferation of granulation tissue, or 'pannus', in arthritis, diabetic retinopathy, which occurs in the retinas of sufferers of diabetes mellitus and is a possible cause of blindness, psoriasis and tumour proliferation. It is thought that vascularisation occurs through a process comprising: 1) decomposition of vascular basement membrane due to protease, 2) liberation of endothelial cells, 3) proliferation of endothelial cells and 4) lumen formation. The liberating and proliferating actions of basic fibroblast growth factor (bFGF) on endothelial cells is already known and it is recognised as one factor that induces vascularisation. In recent years, great attention has been paid to vascular endothelial growth factor (VEGF) for its inducing of morbid tissue, particularly under hypoxia, and powerful effect on the proliferation of endothelial cells and it, as well as bFGF, is thought to be an important cause of vascularisation.

[0005]

[Problems the invention aims to solve] However, in order to be effective as an inhibitory agent for vascularisation, it is necessary to inhibit the stages described as 1) – 4) above. Previous anti-tumour drugs such as methotrexate have been reported to have an anti-vascularisation action but they lack specificity for cells and have side effects. Also, as

noted above, there have been many reports of substances that have various forms of vascularisation inhibitory action but none of these is satisfactory due to their activity or side effects and none has found practical applications.

[0006]

[Means by which the problems were solved] The present inventors, who were aware of the problems described above, conducted purposive studies to find a novel compound that inhibits the adverse phenomena caused by vascularisation *in vivo*, that is, the onset and progress of arthritis, retinopathy, psoriasis and tumours. As a result, they discovered amide derivatives which have more powerful vascularisation inhibitory activity with fewer side effects and the present invention was completed on the basis of this discovery. The present invention is as shown in (1) to (40) below.

[0380]

Next, tests were performed for the vascularisation inhibitory actions of the compound according to the invention.

Test [I] Actions on bFGF- or VEGF-induced HUVEC proliferation (*in vitro*)

Human umbilical endothelial cells (HUVEC) were sown in the wells of a 96-cell plate at a rate of 2000 cells/well and cultured for 4 days in the presence of the compound at different concentrations and bFGF or VEGF (10ng/ml) in a culture medium containing 10% FCS. Balb/3T3 fibroblasts were sown in the wells of a 96-cell plate at a rate of 2000 cells/well and cultured for 4 days in the presence of the compound at different concentrations and 10% FCS. In both cases, cell proliferation was evaluated by the MTT method on the 4th day. The results are shown in Table 80.

[0381] Test [II] Mouse air pouch vascularisation model (*in vitro*)

3ml of air was injected subcutaneously into the back of a female Balb/c mouse to prepare an air pouch. On the following day, 0.5ml of Freund Complete Adjuvant (FCA) containing 0.1% croton oil was injected into the pouch. The compound was suspended in 0.5% CMC and administered orally once per day from 1 hour before the FCA injection to the 7th day. On the 7th day, the mouse was anaesthetised with phenobarbital and then kept warm on a hotplate at 40°C for ten minutes. The mouse was injected at 1 ml/body with

5% gelatine containing 10% carmine red that had been warmed to 40°C, then the animal was cooled, the exudates removed from the pouch and the granulation tissue taken at a low temperature. The wet weight of the granulation tissue was measured and then it was dried at 56°C for a day and night and the dry weight measured before being digested for 24 hours at 56°C in 1 ml of a papain PBS buffer. Next, 2N NaOH (2ml) was added to the digested liquid and was agitated before being passed through a filter and the light absorbency measured at 530nm. The vascular content in the granulation tissue was found from this light absorption and the value obtained by dividing this by the dry weight was taken as the vascularisation rate. The results are shown in Table 81.

[0382]

[Effects of the invention] As a result of their studies to achieve the said objects, the present inventors discovered that the novel compound according to the invention selectively inhibits the proliferation of endothelial cells and when administered orally inhibits the formation of new blood vessels in granulation tissue in a mouse air pouch model.

[Table 1] *[headings]*

| Example | Compound | Melting point (°C) | ¹ H NMR (δ) ppm | IR cm ⁻¹ | MS | Elementary analysis |
|---------|----------|--------------------|----------------------------|---------------------|----|---------------------|
|---------|----------|--------------------|----------------------------|---------------------|----|---------------------|

The headings for Tables 1 to 79 (page 104) are the same as above.

Tables 80 and 81, on page 105, have the following headings.

[Table 80]

| Example number | IC ₅₀ (μM) | Example number | IC ₅₀ (μM) |
|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
|----------------|-----------------------|----------------|-----------------------|

[Table 81]

| Example number | Inhibition rate (%) | |
|----------------|---------------------|-------------|
| | 10mg/kg·po | 100mg/kg·po |